



387919

Nº 387.919

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE <u>C07</u> <u>A61</u>
SUBCLASE <u>e</u> <u>k</u>

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de una

PATENTE DE INVENCION

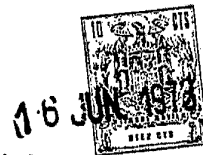
Solicitante: MERCK & CO., INC.^{xs}

Domicilio: 126 East Lincoln Avenue, RAHWAY, New Jersey, U.S.A.

Enunciado: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE BENCILAMINAS SUSTITUIDAS.

MGS.-

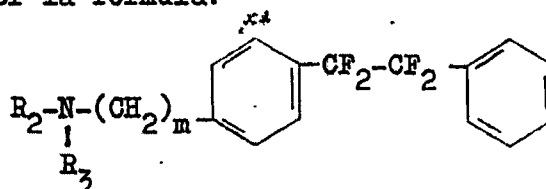
387919



1 Esta invención se refiere a derivados fluorados
 de compuestos de aralquilamina. Más específicamente, se re-
 fiere a perfluoralquilaralquilaminas conteniendo un anillo
 homocíclico o heterocíclico adicional y a los correspondien-
 5 tes derivados N-sustituídos de las mismas, tales como los
 derivados N-alquílicos y N,N-dialquílicos.

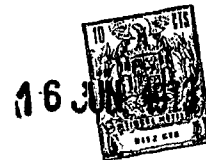
 Esta invención también se refiere a los nuevos
 procedimientos y a los nuevos intermediarios utilizados en
 la producción de nuevas perfluoralquilaralquilaminas, a los
 10 preparados farmacéuticos de las nuevas aralquilaminas y a
 los métodos de tratamiento o prevención de las arritmias
 cardíacas utilizando los nuevos compuestos y/o los prepara-
 dos farmacéuticos de los mismos, descritos más adelante.

 Los nuevos compuestos de nuestra invención están
 15 representados por la fórmula:



 o derivados de estos compuestos en los que m es 1 a 3 y uno
 20 o más de los hidrógenos metilénicos (CH₂) está reemplazado
 por un sustituyente alquilo inferior (de 1 a 4 átomos de
 carbono), donde R₂ y R₃ son hidrógeno, alquilo (preferible-
 mente de 1 a 6 átomos de carbono) alquenoilo o alquinilo y
 25 pueden estar unidos entre sí a través de 1 átomo de nitró-
 geno, oxígeno o azufre para formar un anillo heterocíclico

387919



1 de 5-6 átomos (tal como 1-piperidilo, 1-pirrolidinilo,
4-morfolinilo, 4-tiomorfolinilo o 1-alquil(inferior)-4-
piperazinilo).

5 Son ilustrativos de estos compuestos comprendi-
dos dentro de los límites de la invención los siguientes:
α-metil-2-(2-fenil-1,1,2,2-tetrafluoretil)bencilamina,
α,α-dimetil-4-(2-fenil-1,1,2,2-tetrafluoretil)bencilami-
na, α-metil-4-(2-fenil-1,1,2,2-tetrafluoretil)bencilamina,
10 las aminas secundarias correspondientes como, por ejemplo
los derivados N-metílicos, N-etílicos, N-propílicos, N-
alílicos, N-propargílicos, N-isopropílicos, N-butílicos,
N-terc-butílicos, N-amílicos y N-acílicos de las mismas,
así como los correspondientes derivados N,N-disustituídos,
especialmente los derivados N,N-dialquílicos de las mis-
15 mas.

Los compuestos representados anteriormente, en
forma de base libre o de sal, poseen útiles propiedades
farmacológicas. En particular, se ha encontrado que poseen
actividad anti-arritmica. Se ha hallado que la administra-
20 ción de los compuestos de la presente invención, descritos
en la fórmula anterior, da lugar a la prevención de la arrit-
mia en animales en condiciones que normalmente producen la
aparición de la arritmia en el animal durante el 100% del
tiempo.

25 Además se ha encontrado que la administración de

387919

16 JUN 1973



1 los compuestos de la presente invención detiene una arrit-
mia existente en el animal en tratamiento y produce una
reanudación del ritmo cardiaco normal. Como agentes anti-
arrítmicos, estos compuestos pueden ser administrados oral
5 o parenteralmente. Los preparados para la administración
pueden ser obtenidos en la forma convencional, empleando
vehículos y excipientes farmacéuticos convencionales.

Las sales de adición de ácido, no tóxicas, úti-
les como componentes en las composiciones proporcionadas
10 por la presente invención, son sales formadas en la reac-
ción de una cantidad equivalente del compuesto amínico de
fórmula anterior y un ácido que sea farmacológicamente acep-
table en las dosis pretendidas. Las sales del compuesto
anterior que son útiles son las sales de la amina con los
15 ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico,
metanosulfónico, isetiónico, fumárico, acético, propiónico,
láctico, glucónico, maleico, succínico, tartárico, y simi-
lares. Las sales de los compuestos de esta invención se -
preparan por comodidad durante la obtención de los prepa-
20 rados farmacéuticos. Se considera que la acción farmacoló-
gica de las sales es igual que la de la cantidad química-
mente equivalente de las bases.

Las dosis diarias están basadas en el peso corpo-
ral total del animal de prueba y varían entre 1,00 y 100,00
25 mg/kg aproximadamente. Así, una dosis unidad basada en una



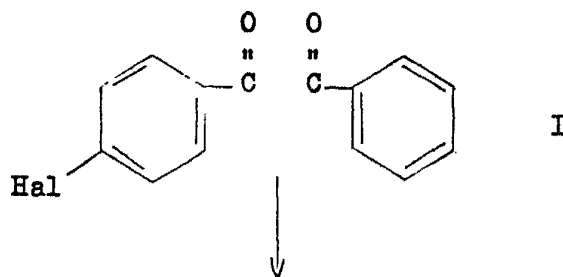
1 administración cuatro veces al día está comprendida entre
2,5 mg y 250 mg para un perro de 10 kg y una dosis diaria
total para un perro de 10 kg variará entre 10 mg y 1000 mg
aproximadamente. Para animales mayores, se emplean dosis
5 proporcionales, calculadas sobre el peso del animal. Las
formas de dosificación adecuadas proporcionadas para la
administración de las composiciones utilizadas en el méto-
do de la invención son tabletas, cápsulas, (que pueden ser
adecuadamente formuladas para liberación inmediata o pro-
longada), jarabes, elixires, soluciones parenterales y si-
10 milares. Estas formas de dosificación contienen preferible
mente por unidad uno o más múltiplos de la unidad de dosi-
ficación deseada, en combinación con el diluyente o vehí-
culo farmacéuticamente aceptable requerido para la prepa-
ración de la unidad de dosificación.

15

Los compuestos representados por las fórmulas
estructurales anteriores pueden ser preparados por el mé-
todo ilustrado a continuación.

ESQUEMA DE REACCION I

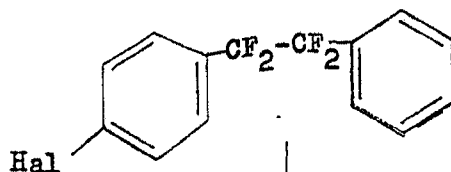
20



25

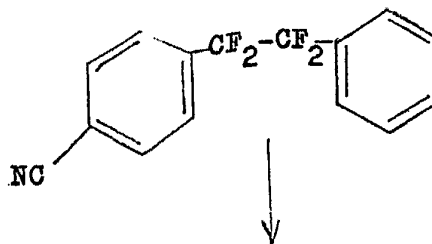


1



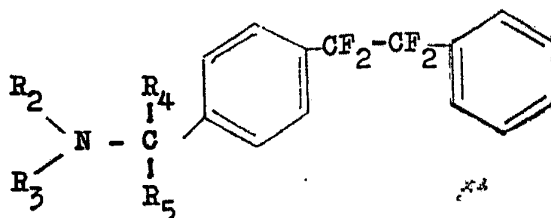
II

5



III

10



IV

15

donde el núcleo bencenoide puede estar sustituido por un
 sustituyente seleccionado entre el grupo formado
 por hidrógeno, halógeno (cloro o fluor) alquilo (pre
 feriblemente de 1 a 6 átomos de carbono), alcoxi (pre
 feriblemente de 1 a 5 átomos de carbono), perfluoral
 quilo (v.g. trifluormetilo, alquilmercapto (preferi
 blemente de 1 a 6 átomos de carbono), alquilsulfoni
 lo (preferiblemente de 1 a 6 átomos de carbono) y -
 dialquilsulfamóilo (preferiblemente de 2 a 8 átomos

25

387919



1 de carbono);

R_2 y R_3 pueden ser iguales o diferentes y representan hidrógeno, alquilo (preferiblemente de 1 a 6 átomos de carbono), aralquilo (preferiblemente bencilo o fenetilo), alquenoilo, alquinilo, y pueden estar unidos entre sí o con uno de los carbonos metilénicos que enlazan el sustituyente amina y el anillo fenílico o a través de un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, para formar un anillo heterocíclico de 5 a 6 átomos (como imidazolinilo, piperidilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo o alquil(inferior)piperazinilo);

5 Hal es un halógeno seleccionado entre el grupo formado por bromo o yodo; y

10 R_4 y R_5 pueden ser iguales o diferentes y representan hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono).

15

 De acuerdo con el procedimiento de nuestra invención, el compuesto I dicetónico o tricetónico es tratado con tetrafluoruro de azufre para convertir el diceto o triceto-compuesto en el correspondiente compuesto diarilperfluor alquílico como, por ejemplo, 2-bromo- $\alpha, \alpha, \alpha', \alpha'$ -tetrafluorbencilo o 1-(2-bromofenil)-1,1,2,2,3,3-hexafluor-3-fenilpropano. Esta conversión al compuesto perfluorado se realiza preferiblemente a temperaturas elevadas, mezclando la

20

25 dicetona o la tricetona con un exceso de tetrafluoruro de

387919

16 JUN 1943



1 azufre y cantidades catalíticas de un ácido de Lewis como fluoruro de hidrógeno, trifluoruro de boro y similares.

5 El tetrafluoruro de azufre empleado en la reacción es purificado antes de la adición a la mezcla de reacción sacudiéndolo en contacto con una pequeña cantidad de mercurio o agregando el mercurio directamente a la mezcla de reacción.

10 La cantidad de mercurio empleada no es crítica pero se prefiere utilizar como mínimo alrededor de 1 g de mercurio por cada 100 g de tetrafluoruro de azufre para eliminar los contaminantes indeseables como el cloruro de azufre. Preferiblemente, el tetrafluoruro de azufre es tratado in situ mediante la adición directa de mercurio a la mezcla que contiene tetrafluoruro de azufre y dicetona o tricetona.

15 La temperatura de la mezcla de reacción no es crítica pero preferiblemente se mantiene entre 50° y 200°C. El compuesto perfluorado se obtiene fácilmente de la mezcla de reacción por extracción con disolventes como benceno, tolueno, cloruro de metileno, cloroformo o similares y evaporación del disolvente para dar el compuesto como sólido residual.

20 El fenilperfluoralquilbromobenceno así obtenido es convertido en el benzonitrilo correspondientemente sustituido por reacción del compuesto sustituido con un cianuro

387919



1 metálico, como cianuro cuproso, y disolventes no hidroxíli-
cos anhidros adecuados como acetonitrilo, dimetilformamida,
quinoleína o piridina, para producir el correspondiente
benzonitrilo. El disolvente preferido es la quinoleína con-
5 teniendo una pequeña cantidad de dimetilformamida. La tempe-
ratura a la cual se lleva a cabo la reacción no es crítica
pero se prefiere el empleo de temperaturas elevadas compren-
didas entre 100 y 200°C. El producto deseado se recupera fá-
cilmente empleando técnicas convencionales para separar las
10 sales metálicas que precipitan de la mezcla de reacción, se-
guido de filtración y evaporación del disolvente, si se de-
sea, seguido de cristalización.

El fenilperfluoralquilbenzonitrilo así obtenido es
reducido después para producir la bencilamina correspondien-
15 te, v.g. 2-(2-fenil-1,1,2,2-tetrafluoretil) o 4-(3-fenil-
1,1,2,2,3,3-hexafluorpropil)bencilamina. La reacción se efec-
túa fácilmente poniendo en contacto el compuesto benzonitrí-
lico con hidruro de litio y aluminio, en presencia de un di-
solvente orgánico inerte adecuado, como tetrahidrofurano,
20 éter u otros disolventes convencionalmente empleados con el
hidruro de litio y aluminio. De preferencia, esta reducción
se efectúa en presencia de cloruro de aluminio y un éter
compatible con el cloruro de aluminio como disolvente. La
temperatura a la cual se efectúa la reducción no es críti-
25 ca pero se prefiere utilizar temperaturas ambientes y es

387919

16 JUN 1978



1 satisfactorio el intervalo entre 0 α y 50 α C. La bencilamina resultante se recupera fácilmente empleando técnicas convencionales.

5 La N-(fenilperfluoralquilbencil)formamida correspondiente se prepara por formilación de la aralquilamina, v.g. el compuesto de bencilamina, empleando condiciones y reactivos convencionales, como ácido fórmico o sus ésteres para este fin. La formamida resultante puede ser recuperada en la forma convencional. La N,N-dimetilamina (VI) donde R₂ y R₃ representan ambos metilo y R₄ y R₅ son hidrógeno, se prepara fácilmente por tratamiento de la amina primaria con formaldehído y ácido fórmico de acuerdo con la modificación conocida de Eschweiler-Clarke de la reacción de Leuckart.

10 La recuperación de la N,N-dimetilamina se realiza en la forma habitual. La N-metilalaralquilamina, v.g. la N-metilbencilamina, representada donde Alq es metilo, puede ser preparada por reducción de la correspondiente N-(fenilperfluoralquilbencil)formamida, o por mono-desalquilación de la correspondiente N,N-dimetilamina donde R₂ y R₃ representan

15 metilo. La reducción del derivado formamidometílico se efectúa utilizando hidruro de litio y aluminio en las condiciones antes indicadas para efectuar la reducción del correspondiente benzonitrilo (III). Análogamente, la desalquilación de la N,N-dimetilamina puede ser efectuada por métodos conocidos, tal como tratamiento con bromuro de cianóge-

20

25

16 JUN 1951



387919

1 no seguido de hidrólisis de la cianamida intermedia o por
tratamiento con un haloformiato seguido de hidrólisis del
uretano intermedio resultante. En ambos casos, el compues-
to deseado puede ser recuperado empleando técnicas conven-
5 cionales.

Las N-alquil(inferior)aminas y las N,N-dialquil
(inferior)aminas correspondientes a los compuestos (VII) y
(VI), respectivamente, se preparan análogamente a partir
de la correspondiente amina primaria (IV) por reacciones si-
10 milares. Así, la amina primaria (IV) es tratada con un halu
ro o anhídrido de ácido alifático inferior de 2-5 átomos
de carbono, v.g. cloruro de acetilo, anhídrido acético, clo-
ruro de propionilo, cloruro de butirilo o cloruro de vale-
rilo, para producir la N-alcanoilamida correspondiente a (V)
15 como, por ejemplo, la N-acetil, N-propionil, N-butiril o N-
valeril-amida. La amida así obtenida es reducida al corres-
pondiente compuesto de N-alquil(inferior)encilamina por
reducción en la forma descrita para el benzonitrilo corres-
pondiente (III), es decir, por reducción con hidruro de li-
20 tio y aluminio. Las aminas secundarias producidas de esta
forma son los derivados N-alquílicos inferiores de las (fe-
nilperfluoralquil)encilaminas como, por ejemplo, los deri-
vados N-etílico, N-propílico, N-butílico, y N-amílico. Las
aminas terciarias correspondientes, los derivados N,N-dial-
25 quílicos inferiores, son preparadas a partir de las aminas

387919

16 JUN 1953



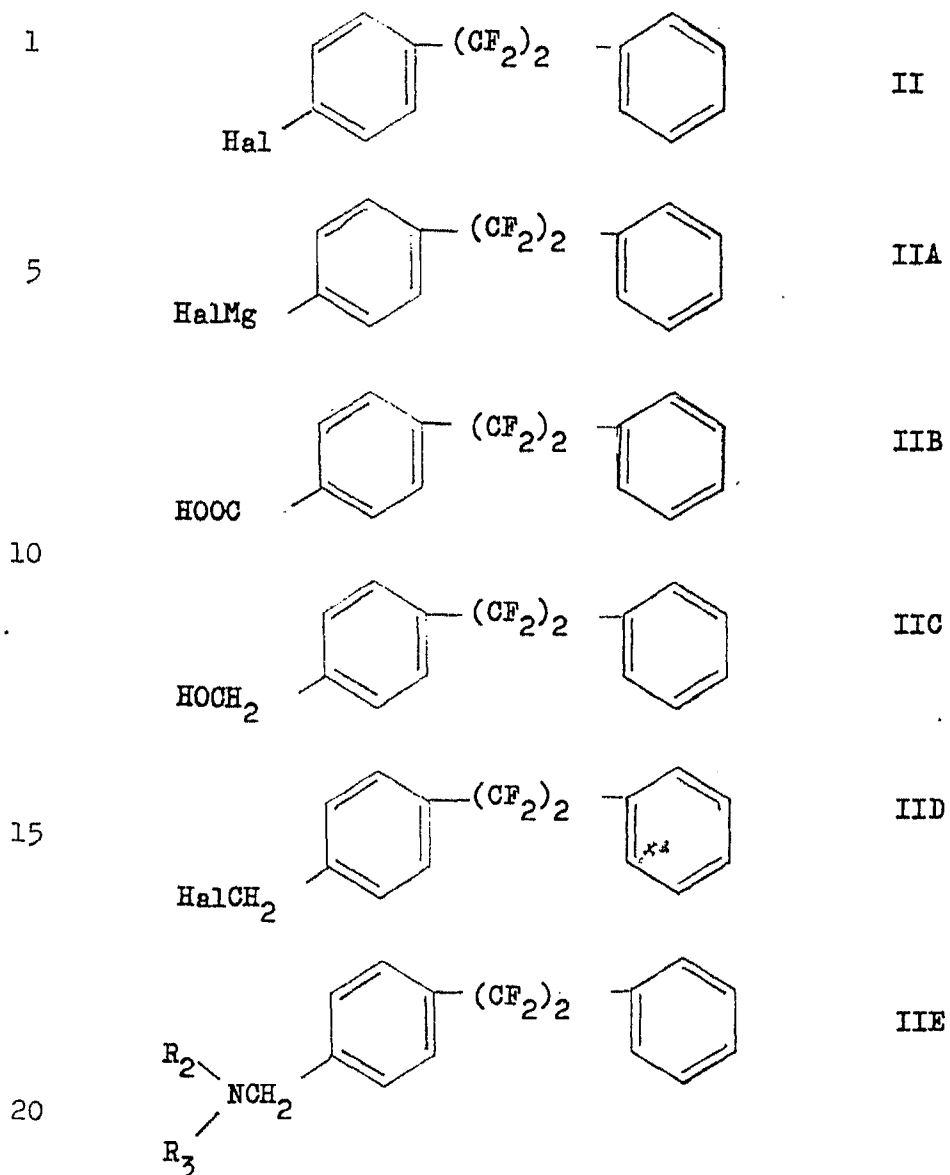
1 secundarias repitiendo el proceso empleado en la prepara-
ción de estas últimas. Así, se preparan las amidas de las
aminas secundarias y se reducen con hidruro de litio y alu-
minio para producir las correspondientes aminas terciarias
5 como, por ejemplo, los correspondientes derivados N,N-die-
tílico, N-etil-N-metílico, N,N-dipropílico, N,N-dibutílico,
y N,N-diamílico de fenilperfluoralquilbencilamina sustituí-
da y sin sustituir.

De acuerdo con un procedimiento alternativo para
10 la preparación de los compuestos de fórmula (VI), donde
 $-N \begin{matrix} \diagup R_2 \\ \diagdown R_3 \end{matrix}$ representa 1-pirrolidinilo, 1-piperidilo, 4-morfo-
linilo, 4-tiomorfolinilo o 1-alkuil(inferior)-4-piperazini-
lo, la amina primaria (IV) es condensada con un compuesto
 α, α' -dihalogenado, como bromuro de tetrametileno, bromuro
15 de pentametileno, éter β, β' -diclorodietílico, sulfuro de
 β, β' -diclorodietilo o una N-alkuil- β, β' -diclorodietilamina.

De acuerdo con otro procedimiento alternativo para
la preparación de las bencilaminas primarias, secundarias
y terciarias de nuestra invención, un compuesto diarilper-
20 fluoralquílico bromado o yodado (II) es convertido por el
procedimiento ilustrado a continuación.

ESQUEMA DE REACCION II

Procedimiento alternativo para la obtención de bencilaminas
primarias, secundarias o terciarias correspondientes a las
25 fórmulas (IV), (VI) o (VII)



donde Hal, R_2 y R_3 tienen el significado indicado anteriormente.

25 Así, el compuesto diarilperfluoralquílico bromado o yodado (II) se trata con magnesio en condiciones anhidras

387919

16 JUN 1973



1 para formar el reactivo de Grignard (IIA) que, a su vez,
es tratado con dióxido de carbono seguido de hidrólisis áci
da para producir el correspondiente ácido carboxílico (IIB)
donde el sustituyente bromo o yodo es reemplazado por un
5 grupo carboxilo. El ácido así obtenido es reducido después
utilizando hidruro de litio y aluminio para producir el co
rrespondiente alcohol bencílico (IIC) que es recuperado -
por procedimientos convencionales y tratado con un haluro
de ácido, como cloruro de tionilo, bromuro de tionilo y si-
10 milares, para producir el correspondiente haluro de bencilo
(IID) que, por reacción con amoniaco o una amina, produce
la correspondiente amina primaria, secundaria o terciaria
(IIE) que es recuperada empleando técnicas convencionales.
De esta forma, se produce además de los derivados N-alquí-
licos y N,N-dialquílicos de las fenilperfluoralquilbencila-
15 minas con o sin sustituyentes, los compuestos correspon-
dientes en los que el nitrógeno amínico forma parte de un
anillo heterocíclico como piperidilo, pirrolidinilo, morfo-
linilo, tiomorfolinilo o 1-alquil(inferior)-4-piperazini-
20 lo.

El haluro de bencilo (IID) se prepara alternati-
vamente a partir de compuestos tetrafluorbibencílicos al-
quilados, v.g. 2,3-dimetil- $\alpha, \alpha, \alpha', \alpha'$ -tetrafluorbibencilo,
por bromación selectiva del sustituyente alquilo utilizan-
do la cantidad molar apropiada de una N-bromoimida, v.g.
25

387919



1 N-bromosuccinimida, para producir el bromuro de bencilo
sustituído deseado. Puede haber presentes uno o más susti-
tuyentes alquilo en el anillo aromático y mediante la selec-
ción de la cantidad molar apropiada de la N-bromoamida, el
5 compuesto producido contendrá uno o más de los sustituyen-
tes alquilo sustituidos con bromo con la consiguiente pro-
ducción del bromuro de bencilo deseado. El sustituyente -
bromo es después reemplazado por la función amina deseada
mediante uno cualquiera de los diversos métodos conocidos
10 para la conversión de bromuros de bencilo en la correspon-
diente bencilamina o amina sustituida. Así, el compuesto de
bromuro de bencilo obtenido se pone en contacto con hexame-
tilentetramina para producir el correspondiente compuesto
de bromuro de hexaminio que por reacción con ácido clorhí-
15 drico concentrado forma la bencilamina deseada. Alternati-
vamente, el compuesto de bromuro de bencilo se hace reac-
cionar con ftalimida potásica para producir el derivado fta-
limido correspondiente que por hidrólisis ácida o reacción
con hidrazina forma la bencilamina deseada.

20 Las perfluoralquilaralquilaminas en las que el ni
trógeno amínico está unido a una cadena lateral alifática
ramificada se preparan fácilmente por reacción del nitrilo
III apropiadamente sustituido con un haluro de alquil(in-
ferior)magnesio, v.g. bromuro de metilmagnesio, para pro-
25 ducir una imina intermedia, seguida de reducción con hidru

16 JUN. 1973



387919

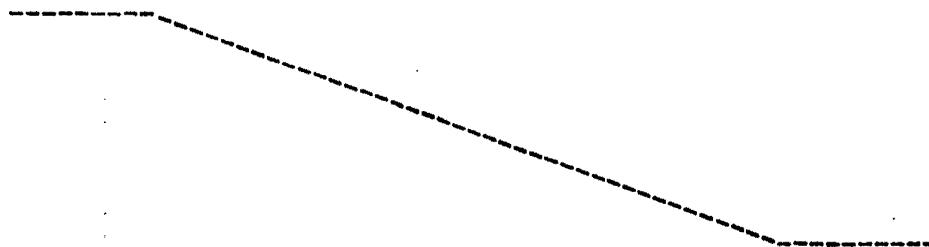
1 ro de litio y aluminio de la imina para producir la co-
rrrespondiente amina primaria de cadena ramificada en la que
el sustituyente alquilo está unido al carbono inmediatamen-
te adyacente al sustituyente amino. Por ejemplo, cuando se
5 trata 4-($\alpha, \alpha, \beta, \beta$ -tetrafluorfenetil)benzonitrilo consecuti-
vamente con bromuro de metilmagnesio para producir la ceti-
mina intermedia seguido de reducción con hidruro de litio
y aluminio, el producto obtenido es α -metil-4-($\alpha, \alpha, \beta, \beta$ -tetra-
fluorfenetil)bencilamina. Cuando el benzonitrilo de partida
10 es sustituido por el homólogo 4-($\alpha, \alpha, \beta, \beta$ -tetrafluorfenetil)-
fenilacetnitrilo, los productos obtenidos después de la for-
mación de la cetimina con un reactivo de Grignard apropiado
y reducción con hidruro de litio y aluminio, son, respecti-
vamente, los derivados α -metílico, α -etílico y α -propílico
15 de 4-($\alpha, \alpha, \beta, \beta$ -tetrafluorfenetil)fenetilamina.

En un método alternativo de producción de estas
bencilaminas α -alquiladas, el benzonitrilo III es convertido
por reacción con un reactivo alquílico inferior de Grignard,
v.g. bromuro de metilmagnesio, etilmagnesio, propilmagnesio
20 o butilmagnesio, en el aducto de Grignard, seguido de hidró-
lisis ácida para producir el compuesto 4'-($\alpha, \alpha, \beta, \beta$ -tetra-
fluorfenetil)acetofenona. El compuesto de acetofenona es
convertido después en la forma convencional en la oxima co-
rrespondiente que a su vez es hidrogenada catalíticamente
25 para producir el compuesto de bencilamina α -alquilada deseado.



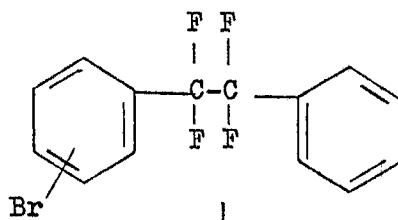
1 Además de los compuestos de α -alquil-4-($\alpha, \alpha, \beta, \beta$ -
tetrafluorfenetil)fenetilamina, los correspondientes com-
puestos α, α -disustituídos, es decir dialquílicos, son pre-
parados por procedimientos que parten de un compuesto dia-
5 rilperfluoralquílico II bromado o yodado, como el definido
anteriormente, donde Hal es bromo o yodo, Los compuestos
preparados de acuerdo con los procedimientos siguientes son
por ejemplo, α, α -dimetil, α, α -dietil, α, α -dipropil, α -me-
til- α -etil, α -metil- α -propil, α -etil- α -propil, α -metil- α -
10 butil y α -metil- α -isopropil-($\alpha, \alpha, \beta, \beta$ -tetrafluorfenetil)ben-
cilamina. Los correspondientes derivados N-alquílicos o N,N-
dialquílicos de la misma, v.g. los derivados N-metílico, N-
etilico, N-propílico, N-butílico, N,N-dimetílico, N,N-die-
tílico, N,N-dipropílico, N-metil-N-etílico, N-metil-N-pro-
15 pílico, N-metil-N-butílico y N-etil-N-propílico, son prepa-
rados por métodos descritos en las páginas anteriores para
convertir la bencilamina en los correspondientes derivados
N-alquílicos o N,N-dialquílicos.

20 En los procedimientos bosquejados a continuación,
para producir:



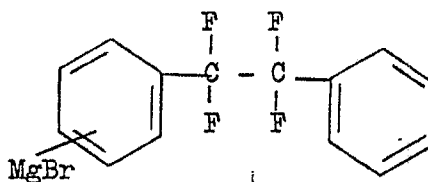


1



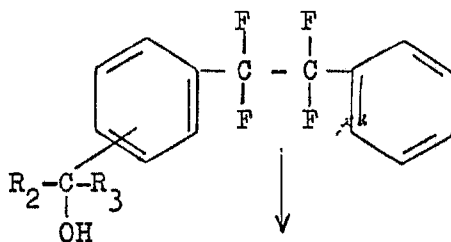
IIA

5



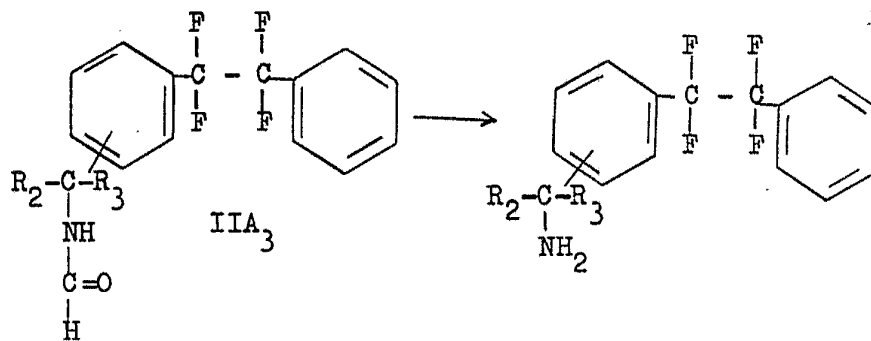
IIA₁

10



IIA₂

15



IIA₃



1 los compuestos de bencilamina α, α -dialquilada, un compues-
to 3 ó 4--bromo-diarilperfluoralquílico es tratado con mag-
nesio en condiciones anhidras para formar el reactivo de
Grignard IIA_1 que a su vez es tratado con una acetona ali-
5 fática como acetona, dietil-cetona, di-N-propil-cetona o
una cetona mixta, como, por ejemplo, metil-etil-cetona, me-
til-propil-cetona, metil-butyl-cetona, etil-propil-cetona
y metil-isopropil-cetona, para producir después de la hidró-
lisis el correspondiente alcohol bencílico IIA_2 conteniendo
10 sustituyentes alquilo unidos al carbono carbinólico del al-
cohol bencílico. Alternativamente, la 3' ó 4'-perfluoralquil
fenil-acetofenona es tratada con un reactivo alquílico infe-
rior de Grignard para producir después de la hidrólisis el
alcohol α, α -dialquilbencílico. Alternativamente, el reacti-
15 vo de Grignard IIA_1 es carbonatado para producir después de
la hidrólisis el correspondiente ácido benzoico. Este ácido
es esterificado y tratado con un reactivo alquílico infe-
rior de Grignard para producir después de la hidrólisis el
alcohol α, α -dialquilbencílico.

20 Este alcohol terciario es empleado después en una
reacción de Ritter que implica la transposición de un carbi-
nol terciario o de una olefina insaturada de partida. Este
material de partida se mezcla con cianuro de hidrógeno en
ácido sulfúrico acuoso, preferiblemente generado por una mez-
25 cla de cianuro sódico en una solución acuosa de ácido sulfú

1 rico al 50-90% u otras mezclas orgánicas o inorgánicas fuer
tes del mismo. La reacción se lleva a cabo durante un perio-
do de 15 minutos a aproximadamente 24 horas, de preferencia
durante 9 horas a 0-50°C. Cuando el compuesto 2-4-($\alpha, \alpha, \beta, \beta$ -
5 tetrafluorfenetil)fenil¹propanol-2 se pone en contacto con
una mezcla de cianuro sódico y ácido sulfúrico en ácido acé-
tico como disolvente, durante un periodo de 1 a 12 horas a 50°C
el producto obtenido es la formamida intermedia que es fácil-
mente hidrolizada al compuesto de nuestra invención. La forma
10 mida intermedia producida en la reacción anterior tambien va
acompañada de cantidades aislables de un tetrafluoretano sus-
tituído correspondiente con un grupo isopropenilo en lugar
del grupo α, α -dimetilformamido. Este compuesto isopropení-
lico puede ser sometido análogamente a la acción del HCN pa-
15 ra producir la α, α -dimetilformamida intermedia deseada.

El carbinol terciario utilizado en la reacción an-
terior puede ser convertido análogamente en el haluro tercia-
rio correspondiente que es aminado utilizando amoniaco líqui-
do o soluciones alcohólicas de amoniaco para producir el com-
20 puesto deseado.

Las dicetonas utilizadas como materiales de par-
tida en los procedimientos descritos se preparan fácilmente
a partir de sustancias conocidas, Así, los compuestos dia-
rildiceto son preparados con facilidad condensando inicial-
25 mente el bromobenzonitrilo apropiadamente sustituído con un

387919

16 JUN 1967



1 haluro de bencilmagnesio para producir la correspondiente bromofenilbencilcetimina, seguido de hidrólisis en condiciones ácidas para producir un compuesto de acetofenona bromado.

5 Alternativamente, los compuestos diarildiceto son preparados condensando inicialmente el benzonitrilo apropiadamente sustituido o un nitrilo de un compuesto heterocíclico, apropiadamente sustituido con un haluro de bencilmagnesio conteniendo un sustituyente bromo adicional unido al anillo fenílico del haluro de bencilmagnesio para producir la correspondiente bromofenilbencilcetimina o la bromofenil-heterociclo-cetimina, seguido de hidrólisis en condiciones ácidas para producir la fenilacetofenona o compuesto fenacilheterocíclico. Como se ha indicado previamente, la porción heterocíclica de la molécula contiene un anillo aromático heterocíclico de 5 ó 6 átomos, seleccionado entre pirimidina, tiazol, tiofeno, imidazol y oxazol.

15 La bromofenilacetofenona o el compuesto bromofenacilheterocíclico así obtenidos son tratados después con un agente oxidante suave, como ácido selenoso, para producir un compuesto bencílico bromado. La reacción de oxidación se efectúa en un medio acuoso que contiene un disolvente de la bromofenilacetofenona. De preferencia, el disolvente es miscible con el agua por lo menos parcialmente. Son ejemplos típicos el dioxano, el ácido acético y

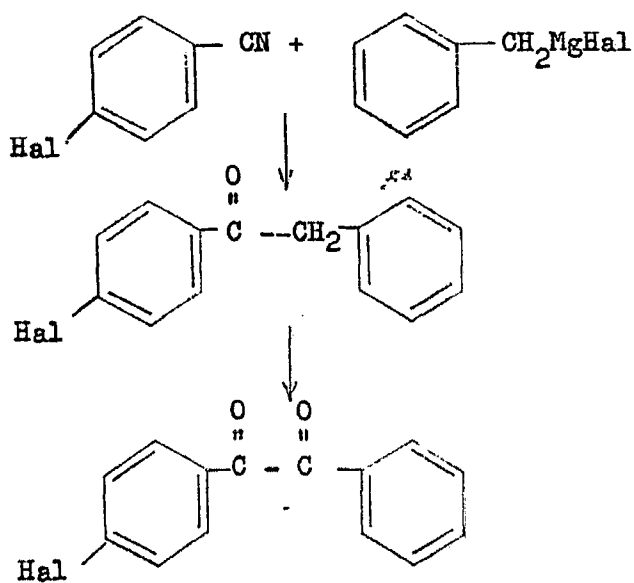


1 los alcoholes alifáticos inferiores. La temperatura a la
 cual se lleva a cabo la reacción no es crítica, pero se pre-
 fiere el empleo de temperaturas elevadas comprendidas entre
 50 y 150°C aproximadamente. El producto deseado se recupe-
 5 ra fácilmente empleando técnicas convencionales, por ejem-
 plo por extracción con disolventes no miscibles con el -
 agua. Se prefieren los disolventes como benceno, xileno,
 tolueno y similares.

La conversión descrita está representada en el si-
 guiente esquema de reacción

ESQUEMA DE REACCION III

Preparación de la dicetona de partida



25 En las fórmulas anteriores, Hal tiene el signi-
 ficado indicado previamente.

387919

16 JUN 1952



1 Los 4-bromobenzonitrilos o nitrilos heterocíclicos que contienen sustituyentes adicionales en el anillo aromático o heteroaromático son compuestos conocidos o pueden ser preparados a partir de los correspondientes ácidos benzoicos o carboxílicos heterocíclicos por conversión del ácido en la amida correspondiente y deshidratación de la amida al nitrilo deseado. El haluro de bencilmagnesio sustituido también se prepara fácilmente a partir del correspondiente haluro de bencilo utilizando procedimientos de síntesis convencionales.

5
10 Las siguientes preparaciones experimentales son ilustrativas de los procedimientos que pueden ser utilizados en la obtención de algunos de los compuestos de nuestra invención.

15

PREPARACION 1

2'-bromo-2-fenilacetofenona

20 Una solución de 12,0 g (0,066 moles) de 2-bromobenzonitrilo en 80 ml de éter absoluto se añade gota a gota a una solución agitada de cloruro de bencilmagnesio preparado a partir de 0,42 g (0,264 átomos-gramo) de limaduras de magnesio y 33,42 g (0,264 moles) de cloruro de bencilo en 140 ml de éter absoluto, en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 7 horas y se deja en reposo durante la noche. Después de enfriar en un baño de hielo, el aducto es hidrolizado mediante la -

25

387919

16 JUN 1973



1 adición gota a gota de 100 ml de ácido cítrico 0,5M. Se
separa la fase orgánica y la fase acuosa se extrae de nue-
vo con varias porciones de benceno frío. Las capas orgáni-
cas combinadas se extraen con unos 100 ml de ácido clorhí-
5 drico 6 N enfriado con hielo, en varias porciones. Después
de enfriar los extractos ácidos combinados en un baño de
hielo durante varias horas, se recoge el precipitado de
hidrocloruro de 2-bromofenilbencilcetimina, se lava con
etanol al 15% en éter y después con éter absoluto. Después
10 de secar al aire brevemente se recristaliza la sal en me-
tanol-éter frío, p.f. 176-181°C.

 El hidrocloruro de cetimina, suspendido en 25 ml
de ácido clorhídrico 3 N, se calienta en un baño de vapor
durante una hora y media. El producto se separa en forma de
15 aceite que se extrae en benceno. Por evaporación de las aguas
de lavado y el extracto bencénico seco queda un producto
oleoso amarillo, $n_D^{25} = 1,6050$. Análisis calculado para
 $C_{14}H_{11}BrO$: C, 61,11; H, 4,03; Br, 29,04. Encontrado: C, 61,17;
20 H, 3,97; Br, 28,99.

PREPARACION 2

2-bromobencilo

 Se agitan a reflujo durante 18 horas 5,2 g (0,0189
moles) de 2'-bromo-2-fenilacetofenona, 2,68 g (0,0208 moles)
de ácido selenoso, 15 ml de p-dioxano y 3,6 ml de agua. Se
25 separa la solución en dos fases que sobrenada y el precipi-

387919



16 JUN 1970

1 tado residual de selenio se lava con benceno. La solución
y las aguas de lavado combinadas se concentran hasta pe-
queño volumen bajo presión reducida y el residuo se repa-
2 te entre benceno y agua. Por evaporación del extracto ben-
cénico, lavado y seco, a presión reducida queda el produc-
5 to oleoso amarillo.

Se caracteriza una muestra por conversión en el
derivado cristalino, 2-fenil-3-(2-bromofenil)quinoxalina.
Se calientan a reflujo durante 3 horas, 0,58 g. (0,002 mo-
10 les) de 2-bromobencilo y 0,24 g (0,0022 moles) de o-feni-
lendiamina en 10 ml de etanol absoluto. Por evaporación
del disolvente a presión reducida y cristalización del re-
siduo en etanol al 95% se obtiene el producto cristalino,
p.f. 131-132,5°C. Una muestra para análisis funde a 133-
15 134,5°C después de recristalizaciones repetidas en etanol
al 95%. Análisis calculado para $C_{20}H_{13}BrN_2$: C, 66,51; H,
3,63; N, 7,76. Encontrado: C, 66,45; H, 3,55; N, 7,63.

PREPARACION 3

2-bromo- $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetrafluorbibencilo

20 En un autoclave de acero inoxidable se cargan 2,6
g (0,009 moles) de 2-bromobencilo junto con 33 g de tetra-
fluoruro de azufre, 2 g de mercurio y trazas de fluoruro
de hidrógeno y se sacude durante 30 minutos a la temperatu-
ra ambiente, durante 2 horas a 100°C, durante 2 horas a -
25 120°C y durante 6 horas a 140°C. Después de enfriar y eva-
cuar la vasija, la mezcla se disuelve en benceno, se sepa-

387919

16 JUN



1 ran del mercurio y se filtra a través de tierra de diato-
meas. Separando el benceno del filtrado por evaporación ba-
jo presión reducida queda el producto en forma de sólido
pardo. Por sublimación a 85-95°C y 0,1 mm se forman unos
5 cristales blancos, p.f. 54-55°C. Una muestra para análi-
sis es sublimada de nuevo. Análisis calculado para $C_{14}H_9BrF_4$:
C, 50,49; H, 2,72; Br, 24,00. Encontrado: C, 50,87; H, 2,94;
Br, 23,33.

PREPARACION 4

10 2-($\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -tetrafluorfenetil)benzocnitrilo

Una mezcla de 3,33 g (0,01 moles) de 2-bromo-
 $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetrafluorbibencilo, 2,70 g de cianuro cuproso,
30 ml de quinoleína seca y 3 ml de dimetilformamida seca, se
agita y se calienta a reflujo durante 30 horas aproximada-
15 mente. Después de enfriar y diluir con éter, el precipitado
se separa por filtración y se lava con éter. El disolvente
se evapora del filtrado bajo presión reducida dejando el -
producto en forma de sólido pardo oleoso. La purificación
se realiza por cromatografía en columna sobre 150 g de síli-
20 ce, eluyéndose el producto con benceno-hexano (3:1). Se com-
binan las fracciones que presentan una mancha de R_f 0,7 en
una placa de sílice en capa fina desarrollada con benceno.
Por evaporación de los disolventes bajo presión reducida
quedan unos cristales blancos, p.f. 84-86°C. Se sublima una
25 muestra para análisis a 55°C y 0,05 mm, p.f. 85-86°C. Aná--

16 JUN



387919

1 lisis calculado para $C_{15}H_9F_4N$: C, 64,52; H, 3,25; N, 5,02.
Encontrado: C, 65,50; H, 3,04; N, 4,52.

PREPARACION 5

2-($\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -tetrafluorfenetil)benzilamina

5 Se pesan 250 mg (0,0066 moles) de hidruro de litio y aluminio bajo nitrógeno, se transfieren a un matraz de reacción seco y lavado con nitrógeno y se suspenden en 15 ml de éter absoluto. Se añade gota a gota una solución de 880 mg (0,0066 moles) de cloruro de aluminio en 15 ml de éter absoluto. La mezcla, que contiene un precipitado blan-
10 co, se agita a la temperatura ambiente durante 5 minutos; después se añade gota a gota una solución de 0,942 g (0,00338 moles) de 2-($\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -tetrafluorfenetil)benzoni-
15 trilo en 30 ml de éter absoluto. La mezcla se agita a la temperatura ambiente y en atmósfera de nitrógeno durante 18 horas aproximadamente. La hidrólisis se efectúa median-
te la adición gota a gota de 4 ml de agua. Después de decan-
tar la capa etérea y lavar el precipitado gelatinoso con
dos porciones de éter a ebullición, el precipitado se sus-
20 pende en 20 ml de solución acuosa al 40 % de hidróxido só-
dico y 200 ml de agua. La mezcla se extrae repetidas ve-
ces con benceno-éter (1:1). Por evaporación de los disol-
ventes bajo presión reducida para separarlos de las aguas
de lavado y del extracto orgánico seco, queda el producto
25 como sólido residual, p.f. 54-56°C. Una muestra es purifi-

387919



1 cada para análisis por sublimación a 47°C y 0,05 mm, p.f. $55-57^{\circ}\text{C}$. Análisis calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{F}_4\text{N}$: C, 63,57; H, 4,62; N, 4,94. Encontrado: C, 63,93; H, 4,54; N, 4,94.

5 La base puede ser convertida en la sal hidrocioruro por tratamiento de una solución en etanol con un ligero exceso de cloruro de hidrógeno etanólico. Por dilución con éter precipita el hidrocioruro, p.f. $244-247^{\circ}\text{C}$. Por recristalizaciones repetidas en etanol-éter y en alcohol isopropílico se obtiene el material purificado, p.f. $253-254^{\circ}\text{C}$.
10 Análisis calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{F}_4\text{N}\cdot\text{HCl}$: C, 56,35; H, 4,41; N, 4,38. Encontrado: C, 56,53; H, 4,15; N, 4,45.

15 La sal lactato se prepara tratando una solución de 2-($\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -tetrafluorfenetil)bencilamina en etanol con un ligero exceso de ácido láctico al 85-90 %. Por dilución con éter precipita el lactato, p.f. $144-146^{\circ}\text{C}$. El punto de fusión permanece inalterado por recristalización en alcohol isopropílico-éter. Análisis calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{F}_4\text{N}\cdot\text{C}_3\text{H}_6\text{O}_3$: C, 57,90; H, 5,13. Encontrado: C, 58,06; H, 4,88.

PREPARACION 6

20 N-Metil-2-($\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -tetrafluorfenetil)bencilamina

Se agitan y se calientan a reflujo, durante unas 20 horas, 1,4 g (0,005 moles) de 2-($\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -tetrafluorfenetil)bencilamina en 100 ml de formiato de etilo. Por evaporación de la solución a sequedad y trituración del
25 sólido residual con éter de petróleo se obtiene N-[2-

387919



1 (α,α,β,β-tetrafluorfenetil)bencil]formamida, p.f. 61-75°C.

5 Se pesan bajo nitrógeno 290 mg (0,0077 moles) de hidruro de litio y aluminio, se transfieren a un matraz de reacción lavado con nitrógeno seco y se suspenden en 10 ml de éter absoluto. Se añade gota a gota una solución de 1,2 g (0,00386 moles) de N-[2-(α,α,β,β-tetrafluorfenetil)bencil]formamida en 25 ml de éter absoluto y la mezcla se agita a reflujo durante 18 horas aproximadamente. Después de la adición de éter absoluto, la mezcla se enfría en un baño de hielo y la hidrólisis se efectúa mediante las sucesivas adiciones gota a gota de 0,3 ml de agua, 0,2 ml de agua, 0,2 ml de solución acuosa al 20 % de hidróxido sódico y 0,6 ml de agua. El precipitado granular se filtra y se lava con éter. Por evaporación del filtrado etéreo bajo presión reducida queda la base oleosa como residuo. La base es convertida en la sal hidrocioruro por tratamiento de una solución etanólica con un ligero exceso de cloruro de hidrógeno etanólico. Precipita el hidrocioruro y después de recristalizar en etanol absoluto, se obtiene en forma de cristales blancos, p.f. 251-253°C. Una muestra para análisis funde a 252-253°C después de recristalización en etanol absoluto y en metanol-éter. Análisis calculado para C₁₆H₁₅N.HCl: C, 57,58; H, 4,83; N, 4,20. Encontrado: C, 57,86; H, 4,68; N, 4,41.

25

10 JUN.



387919

1 Los siguientes ejemplos son ilustrativos de los procedimientos y compuestos de nuestra invención pero no constituyen limitaciones de la misma.

EJEMPLO 1

5 α ,N-Dimetil-2-(α , α , β , β -tetrafluorfenetil)bencilamina

Se agitan y se calientan a reflujo durante 21 horas aproximadamente, 1,06 g (0,00357 moles) de α -metil-2-(α , α , β , β -tetrafluorfenetil)bencilamina en 50 ml de formiato de etilo. Por evaporación de la solución a sequedad y trituración del residuo con hexano se obtiene N-[α -metil-2-(α , α , β , β -tetrafluorfenetil)bencil]formamida, p.f. 94,5-99°C. Por recristalizaciones en éter-éter de petróleo y alcohol isopropílico-agua, se obtiene una muestra purificada, p.f. 103-105°C.

15 Siguiendo esencialmente los mismos procedimientos descritos en el Ejemplo 6, se reduce la N-[α -metil-2-(α , α , β , β -tetrafluorfenetil)bencil]formamida a α ,N-dimetil-2-(α , α , β , β -tetrafluorfenetil)bencilamina. El producto, un aceite amarillo, es convertido en la sal fumarato hidrógeno por tratamiento de una solución etérea con una solución de un ligero exceso de ácido fumárico en etanol absoluto. Precipita el fumarato hidrógeno y, después de recristalizar en acetona, se obtiene en forma de cristales blancos, p.f. 175-176°C. El punto de fusión no es alterado mediante una nueva recristalización en acetona.

20

25 Análisis calculado para $C_{17}H_{17}F_4N_2O_4$: C, 59,01;

387919



16 JUN 1979

1 H, 4,95; N, 3,28. Encontrado: C, 58,84; H, 5,09; N, 3,28.

La sal hidrocioruro es preparada tratando una solució-
n de la base en etanol absoluto con un ligero exceso de
cloruro de hidrógeno etanólico. Por dilución con éter ab-
5 soluto precipita el hidrocioruro que es recristalizado en
acetona-éter absoluto para obtener la muestra analítica,
p.f. 190-192°C. Análisis calculado para $C_{17}H_{17}F_4N.HCl$:
C, 58,71; H, 5,22; N, 4,05. Encontrado: C, 58,47; H, 5,40;
N, 4,08.

10 EJEMPLO 2

(+) α,N -Dimetil-2-($\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -tetrafluorfenetil)bencilamina

Se tratan 9,5 g (0,0305 moles) de α,N -dimetil-2-
($\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -tetrafluorfenetil)bencilamina racémica en 25 ml
de etanol absoluto a ebullición con una solución de 2,3 g
15 (0,0153 moles) de ácido (-) tartárico en 20 ml de etanol
absoluto. La cristalización es iniciada por siembra y la
solución se deja en reposo a la temperatura ambiente hasta
que cesa la precipitación. Después de recoger el (-) tar-
trato, el líquido madre etanólico es evaporado a sequedad
bajo presión reducida y el sólido residual es suspendido
20 en agua. La mezcla se hace alcalina con solución saturada
de carbonato sódico y la base oleosa se extrae con hexano.
Por evaporación del extracto hexánico lavado y seco a pre-
sión reducida queda la base (+) con un peso de 1,35 g.

25 La base (+) se disuelve en 4 ml de etanol absoluto y

16 JUN 1954



387919

1 se trata con una solución de 326 mg (0,00217 moles) de ácido (+) tartárico en 3 ml de etanol absoluto. El (+) tartrato se separa en forma de cristales blancos, p.f. 183-186°C, rendimiento 1,3 g. Mediante cinco recristalizaciones en
5 etanol absoluto se obtiene el producto de rotación específica constante; $[\alpha]_D^{24} = + 18,75^\circ$.

El (+) tartrato se suspende en agua y la mezcla se hace básica con solución saturada de carbonato sódico. La base oleosa se extrae con hexano. Por evaporación del extracto hexánico lavado y seco queda la base (+) en forma
10 de aceite amarillo pálido residual; $[\alpha]_D^{24} = + 31,76^\circ$.

EJEMPLO 3

(-) α ,N-Dimetil-2-($\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -tetrafluorfenil)encilamina

15 Se suspenden en agua 9,6 g (0,0249 moles) del (-) tartrato de α ,N-dimetil-2-($\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -tetrafluorfenil)encilamina obtenido por el procedimiento descrito en el Ejemplo 81 y la mezcla se alcaliniza con solución saturada de carbonato sódico. La base oleosa se extrae con hexano. Por evaporación del extracto hexánico lavado y seco,
20 queda la base como aceite amarillo pálido residual. La base, 7,65 g (0,0246 moles), se disuelve en 20 ml de etanol absoluto y se trata con una solución de 1,85 g (0,0123 moles) de ácido (+) tartárico en 20 ml de etanol absoluto. La cristalización es iniciada por siembra y la solución se
25 deja en reposo a la temperatura ambiente hasta que cesa la

387919

16 JUN



1 precipitación. Después de recoger el (+) tartrato, el líquido madre etanólico se evapora a sequedad bajo presión reducida y el sólido residual se suspende en agua. La mezcla se hace alcalina con solución saturada de carbonato sódico y la base oleosa se extrae con hexano. Por evaporación del extracto hexánico lavado y seco bajo presión reducida, queda la base (-) con un peso de 1,09 g.

5 La base (-) se disuelve en 4 ml de etanol absoluto y se trata con una solución de 262 mg (0,00175 moles) de ácido (-) tartárico en 2 ml de etanol absoluto. El (-) tartrato se separa en forma de cristales blancos, p.f. 184-187°C; rendimiento, 1,1 g. Mediante tres recristalizaciones en etanol absoluto, se obtiene el producto de rotación específica constante; $[\alpha]_D^{23,5} = -21,82$; p.f. 190-192°C. Análisis calculado para $C_{17}H_{17}F_4N_1/2C_4H_4O_6$: C, 59,05; H, 5,22; N, 3,62. Encontrado: C, 59,25; H, 5,30; N, 3,49.

10 El (-) tartrato se suspende en agua y la mezcla se hace básica con solución saturada de carbonato sódico. La base oleosa se extrae con hexano. Por evaporación del extracto hexánico lavado y seco, queda la base (-) en forma de aceite amarillo pálido residual; $[\alpha]_D^{24} = -32,17$.

EJEMPLO 4.

$\alpha, \alpha, \alpha', \alpha'$ -Tetrafluoretilen-2,2'-bis(bencilamina)

A. 2,2'-Dimetil- $\alpha, \alpha, \alpha', \alpha'$ -tetrafluorbibencilo

25 En un autoclave de acero inoxidable se cargan 4,76 g

3879 19

16 JUN.



1 (0,02 moles) de o-tolilo junto con 41 g de tetrafluoruro de
azufre, 1,3 g de mercurio, alrededor de 1 g de fluoruro de
hidrógeno y 40 ml de benceno y se calienta durante 10 horas
a 80°C. Después de enfriar y evacuar la vasija, la mezcla
5 se separa del mercurio y se filtra. Separando el benceno del
filtrado por evaporación bajo presión reducida, queda un
residuo pardo que es triturado con ciclohexano caliente y
filtrado. Por separación del ciclohexano del filtrado por
evaporación bajo presión reducida, queda el producto en
10 forma de sólido pardo. Por sublimación a 105°C y 0,05 mm,
se obtienen unos cristales blancos, p.f. 71,5-73,5°C. Una
muestra para análisis funde a 73-75°C después de recris-
talización en hexano. Análisis calculado para C₁₆H₁₄F₄:
C, 68,08; H, 5,00. Encontrado: C, 67,76; H, 5,00.

15 B. *α,α,α',α'*-Tetrafluoretilen-2,2'-bis(bromuro de bencilo)

Se agita a reflujo durante 7 horas una mezcla de
1,41 g (0,005 moles) de 2,2'-dimetil-*α,α,α',α'*-tetrafluor-
bibencilo, 1,78 g (0,01 moles) de N-bromosuccinimida, tra-
zas de peróxido de benzoilo y 60 ml de tetracloruro de car-
20 bono. Después de enfriar, se recoge el precipitado, una mez-
cla de producto y succinimida, se seca y se tritura con
solución acuosa al 5 % de hidróxido sódico. El producto in-
soluble se recoge, se lava con agua, se seca y se recrista-
liza en benceno dando cristales blancos, p.f. 178-183°C.
25 Por recristalización repetida en benceno se obtiene una

387919

16 JUN



1 muestra analítica, p.f. 184-186°C. Análisis calculado para $C_{16}H_{12}Br_2F_4$: C, 43,67; H, 2,75. Encontrado: C, 43,94; H, 2,77.

5 C. $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -Tetrafluoretilen-2,2'-bis(bromuro de bencilhexaminio)

Se disuelven 6,44 g (0,046 moles) de hexamina en 75 ml de cloroformo a ebullición, se añaden 10,1 g (0,023 moles) de $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetrafluoretilen-2,2'-bis(bromuro de bencilo) y la mezcla se calienta a reflujo durante 8 horas. Después de enfriar, se recoge el precipitado, se lava con éter absoluto y se seca dando un sólido cristalino blanco, p.f. 186-190°C (desc.).

10 D. $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -Tetrafluoretilen-2,2'-bis(bencilamina)

Se calienta a reflujo durante 9 horas una mezcla de 17,2 g (0,0239 moles) de $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetrafluoretilen-2,2'-bis(bromuro de bencilhexaminio), 25,6 ml de ácido clorhídrico concentrado y 135 ml de etanol absoluto. Después de enfriar, se filtra el precipitado blanco y el filtrado se evapora a presión reducida. El residuo y el precipitado se combinan, se disuelven en agua y la solución enfriada se hace fuertemente básica con solución acuosa al 40 % de hidróxido sódico. Se separa y se recoge el producto sólido blanco, se lava con agua y éter y se seca por evaporación de una solución en benceno, p.f. 96-97°C. Se recupera una cantidad adicional del producto de las aguas

387919

16 JUN



1 de lavado etéreas, p.f. 93-95°C. Una muestra analítica funde a 98,5-100°C después de sublimación a vacío. Análisis calculado para $C_{16}H_{16}F_4N_2$: C, 61,53; H, 5,16; N, 8,97. Encontrado: C, 61,15; H, 5,09; N, 8,83.

5 La sal (+) dilactato se prepara por tratamiento de una solución de $\alpha, \alpha, \alpha', \alpha'$ -tetrafluoretilen-2,2'-bis(bencilamina) en alcohol isopropílico con un ligero exceso de ácido (+) láctico al 85-90 %. El (+) dilactato precipita en forma de cristales blancos, p.f. 180,5-181,5°C. Por recristalizaciones repetidas en etanol absoluto-metanol absoluto, se obtiene una muestra purificada, p.f. 186-187,5°C. Análisis calculado para $C_{16}H_{16}F_4N_2 \cdot 2C_3H_6O_3$: C, 53,66; H, 5,73; N, 5,69. Encontrado: C, 53,92; H, 5,91; N, 5,69.

EJEMPLO 5

15 N,N-Dimetil-3-($\alpha, \alpha, \beta, \beta$ -tetrafluorfenetil)-o-xilen- α, α' -diamina

A. 2',3'-Dimetil-2-fenilacetofenona

20 Siguiendo esencialmente los procedimientos descritos en el Ejemplo 1, se hace reaccionar 2,3-dimetilbenzonitrilo con cloruro de bencilmagnesio para dar hidrocioruro de 2,3-dimetilfenilbencilcetimina. Después de recristalizar en etanol absoluto-éter absoluto, se obtiene el producto en forma de cristales blancos, p.f. 228,5-229,5°C. Análisis calculado para $C_{16}H_{17}N \cdot HCl$: C, 73,97; H, 6,98; N, 5,39. Encontrado: C, 73,49; H, 6,89; N, 5,29.

16 JUN 1954



387919

1 Por hidrólisis del hidrocloreuro de cetimina, siguiendo
do esencialmente el procedimiento descrito en el Ejemplo 1,
se obtiene 2',3'-dimetil-2-fenilacetofenona. Después de
re cristalizar en alcohol isopropílico y metanol, el produc-
5 to purificado se obtiene en forma de sólido cristalino
blanco, p.f. 52-53°C.

B. 2,3-Dimetilbencilo

10 Siguiendo esencialmente los mismos procedimientos
descritos en el Ejemplo 2, se oxida la 2',3'-dimetil-2-
fenilacetofenona a 2,3-dimetilbencilo. El producto cris-
talino es purificado por recristalizaciones repetidas en
metanol absoluto, p.f. 61,5-62,5°C.

C. 2,3-Dimetil- $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetrafluorbencilo

15 Siguiendo esencialmente los mismos procedimientos
descritos en el Ejemplo 4, se convierte el 2,3-dimetil-
bencilo en 2,3-dimetil- $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetrafluorbencilo. El
producto cristalino crudo se purifica por sublimación a
95°C y 0,05 mm, p.f. 110-111,5°C. La muestra analítica,
p.f. 110-111°C, se obtiene por recristalización en hexano.

20 Análisis calculado para $C_{16}H_{14}F_4$: C, 68,08; H, 5,00;
F, 26,92. Encontrado: C, 68,16; H, 5,16; F, 26,63.

D. α,α' -Dibromuro de 3-($\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -tetrafluorfenetil)-o-xileno

25 Se agita a reflujo durante 6 horas una mezcla de
6,13 g (0,022 moles) de 2,3-dimetil- $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetrafluor-
dibencilo, 7,85 g (0,044 moles) de N-bromosuccinimida,

387919



1 una cantidad catalítica de peróxido de benzoilo y 175 ml
de tetracloruro de carbono. Después de enfriar, el preci-
pitado de succinimida se filtra y se lava con tetracloruro
5 de carbono. Por evaporación del filtrado bajo presión redu-
cida queda el producto en forma de sólido blanco ligeramen-
te oleoso, p.f. 71-83°C. Por recristalización en éter de
petróleo se obtiene el material purificado, p.f. 88-92°C.
Una muestra para análisis es sublimada a 85°C y 0,02 mm,
p.f. 90-92°C. Análisis calculado para $C_{16}H_{12}Br_2F_4$:
10 C, 43,66; H, 2,75. Encontrado: C, 43,78; H, 2,74.

E. N,N-Dimetil-3-($\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -tetrafluorfenil)-o-xilen-
 α,α' -diamina

Se añaden 2,0 g (0,0045 moles) de α,α' -dibromuro de
3-($\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -tetrafluorfenil)-o-xileno a unos 15-25 ml de
15 metilamina líquida, enfriada en un baño de hielo seco y
cloroformo. Se disuelve el sólido y, al cabo de 10 minutos,
se retira el baño refrigerante y la solución se deja evapo-
rar. El sólido residual se tritura con benceno y el hiádro-
bromuro de metilamina insoluble se separa por filtración.
20 Por evaporación del filtrado bencénico bajo presión reduci-
da queda el producto en forma de goma sólida residual.

La base es convertida en la sal dihidrobromuro intro-
duciendo bromuro de hidrógeno gaseoso en una solución eta-
nólica. Por dilución con éter absoluto precipita el dihi-
25 drobromuro que es recristalizado en etanol absoluto-éter



1 absoluto para obtener el material purificado, p.f. 254-
256°C. Una muestra para análisis funde a 251-253°C después
de recristalización en etanol absoluto. Análisis calculado
para $C_{18}H_{20}F_4N_2 \cdot 2HBr$: C, 43,04; H, 4,41; N, 5,58; Br, 31,83.
5 Encontrado: C, 43,21; H, 4,39; N, 5,60; Br, 31,64.

EJEMPLO 6

N,N-Dibencil-3-($\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -tetrafluorfenetil)-o-xileno- α,α' -
diamina

Se agita a la temperatura ambiente durante 15 minutos
10 una solución de 2,2 g (0,005 moles) de α,α' -dibromuro de
3-($\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -tetrafluorfenetil)-o-xileno y 1,7 g (0,016 mo-
les) de bencilamina en 50 ml de benceno seco. Durante es-
te periodo comienza a separarse un precipitado blanco; la
mezcla se calienta a reflujo durante 18 horas. Después de
15 enfriar, se recoge el precipitado de hidrobromuro de ben-
cilamina y se lava con benceno. Por evaporación del fil-
trado bencénico queda un aceite amarillo viscoso como re-
siduo que es triturado con éter absoluto hirviendo. La sal
insoluble hidrobromuro del producto se recoge y se recr-
20 taliza en benceno-etanol absoluto-éter absoluto para obte-
ner un sólido cristalino blanco, p.f. 172-174°C. Por re-
cristalización en acetona se obtiene la muestra analítica,
p.f. 176-177,5°C. Análisis calculado para $C_{30}H_{28}F_4N_2 \cdot HBr$:
C, 62,81; H, 5,10; N, 4,89. Encontrado: C, 62,64; H, 5,10;
25 N, 5,22.



387919

1

EJEMPLO 7

4-($\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -Tetrafluorfenetil)isoindolina

A. N-Bencil-4-($\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -tetrafluorfenetil)isoindolina

5 El filtrado etéreo que queda después de recoger el hidrobromuro de N,N-dibencil-3-($\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -tetrafluorfenetil)-o-xileno- α,α' -diamina, en la forma descrita en el Ejemplo 6, se evapora a sequedad en vacío dejando el producto crudo en forma de base amarilla oleosa y viscosa. La sal hidrobromuro se prepara tratando una solución metanólica de 10 la base con 1 equivalente de ácido bromhídrico en solución acuosa al 48 %. Por dilución con éter absoluto precipita el hidrobromuro, p.f. 228-231°C. Se obtiene una muestra para análisis en forma de cristales blancos, p.f. 236,5-15 238,5°C, después de repetidas recristalizaciones en metanol absoluto-éter absoluto y tratamiento con carbón decolorante. Análisis calculado para $C_{23}H_{19}F_4N.HBr$: C, 59,24; H, 4,32; N, 3,00. Encontrado: C, 58,84; H, 4,30; N, 3,05.

B. 4-($\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -Tetrafluorfenetil)isoirdolina

20 Una solución de 1,63 g (0,0035 moles) de hidrobromuro de N-bencil-4-($\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -tetrafluorfenetil)isoindolina en 160 ml de etanol absoluto y 14 ml de metanol absoluto se agita con 320 mg de paladio al 5 % en carbón, bajo hidrógeno a la presión atmosférica, hasta que la absorción de hidrógeno es completa. Se separa el catalizador por filtra-25 ción y por evaporación del filtrado bajo presión reducida

387919



1 se obtiene la sal cristalina hidrobromuro del producto,
p.f. 191-192°C, como residuo. Por recristalización en eta-
nol absoluto-éter absoluto, con tratamiento con carbón de-
colorante y recristalización en alcohol isopropílico, se
5 obtiene la muestra analítica, p.f. 192-194°C. Análisis cal-
culado para $C_{16}H_{13}F_4N.HBr$: C, 51,09; H, 3,75; N, 3,72.
Encontrado: C, 50,94; H, 3,78; N, 3,83.

EJEMPLO 8

2-Metil-3-($\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -tetrafluorfenetil)bencilamina

10 A. Bromuro de 2-metil-3-($\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -tetrafluorfenetil)bencilo

Se agita a reflujo durante 2½ horas una mezcla de
4,0 g (0,0142 moles) de 2,3-dimetil- $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetrafluor-
bibencilo, 2,52 g (0,0142 moles) de N-bromosuccinimida, al-
rededor de 50 mg de peróxido de benzoilo y 100 ml de tetra-
15 cloruro de carbono. Después de enfriar, el precipitado de
succinimida se separa por filtración y el filtrado se eva-
pora a sequedad bajo presión reducida. El sólido residual
se recristaliza en éter de petróleo para dar el producto
cristalino blanco, p.f. 67-71°C. Por recristalizaciones re-
20 petidas en éter de petróleo se obtiene la muestra analíti-
ca, p.f. 69-71°C. Análisis calculado para $C_{16}H_{13}BrF_4$:
C, 53,21; H, 3,63; Br, 22,12. Encontrado: C, 54,21; H, 3,84;
Br, 21,38.

B. N-[2-Metil-3-($\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -tetrafluorfenetil)bencil]ftalimida

25 Una mezcla de 8,02 g (0,022 moles) de bromuro de

387919

16 JUN 1975



1 2-metil-3-($\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -tetrafluorfenetil)bencilo, 4,10 g (0,022
moles) de ftalimida potásica y 40 ml de dimetilformamida,
se agita durante 30 minutos a la temperatura ambiente, du-
rante 4 horas a 95°C y durante 3 horas a reflujo. La mez-
5 cla enfriada se diluye con 100 ml de cloroformo y se lava
con 150 ml de agua. Después de extraer de nuevo la capa
acuosa con cloroformo, los extractos orgánicos combinados
se lavan con hidróxido sódico 0,1 N y agua, se secan so-
bre sulfato magnésico anhidro y se evaporan a sequedad
10 en vacío. Por recristalización del sólido residual en al-
cohol isopropílico se obtiene el producto cristalino blan-
co, p.f. 135-137°C.

C. 2-Metil-3-($\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -tetrafluorfenetil)bencilamina

Se disuelven 3,74 g (0,00876 moles) de N-[2-metil-
15 3-($\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -tetrafluorfenetil)bencil]ftalimida en 100 ml de
etanol al 95 % hirviendo. Se añaden 0,87 ml de hidrato de
hidrazina al 100 % y la mezcla se calienta a reflujo duran-
te 7 horas. Enfriando y dejando en reposo, se separa un vo-
luminoso precipitado blanco de ftalhidrazida que se separa
20 por filtración. Por evaporación del filtrado etanólico has-
ta aproximadamente la mitad de su volumen, se obtiene un
precipitado adicional de ftalhidrazida que se separa por fil-
tración. Después el filtrado se enfría en un baño de hielo,
se acidula a pH 2 con 1,5 ml aproximadamente de ácido clor-
25 hídrico concentrado y se evapora a sequedad bajo presión

387919

16 JUN. 1973



1 reducida. El sólido residual se disuelve en 25 ml de etanol
absoluto. Diluyendo la solución con unos 15 ml de éter abso-
luto se obtiene un precipitado adicional de ftalhidrazida
que se filtra. Por concentración del filtrado hasta un vo-
5 lumen de unos 15 ml y dilución con 25 ml de éter absoluto,
precipita la sal hidrocioruro del producto en forma de
placas brillantes blancas, p.f. 199,5-201°C. Por recrís-
talizaciones repetidas en etanol absoluto-éter absoluto
se obtiene el hidrocioruro purificado, p.f. 209-211,5°C.
10 Análisis calculado para $C_{16}H_{15}F_4N.HCl$: C, 57,58; H, 4,83;
N, 4,20. Encontrado: C, 57,28; H, 4,83; N, 4,12.

EJEMPLO 9

α,α -Dimetil-3-($\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -tetrafluorfenetil)bencilamina

A. 3'-Bromo-2-fenilacetofenona

15 Siguiendo esencialmente los mismos procedimientos
descritos en el Ejemplo 1, se hace reaccionar 3-bromoben-
zonitrilo con cloruro de bencilmagnesio para dar hidroclo-
ruro de 3-bromofenilbencilcetimina. Esta sal es obtenida
en forma de sólido oleoso que es hidrolizado directamente
20 sin purificación, prácticamente por el mismo procedimiento
descrito en el Ejemplo 1. La 3'-bromo-2-fenilacetofenona
cruda, un sólido oleoso, se destila a vacío recogiendo el
sólido amarillo pálido producido durante un intervalo de
143-155°C/0,1 mm. La fracción que hierve a 150-155°C/0,1 mm
25 se recristaliza en hexano para obtener la muestra analíti-

10 JUN 1954

387919

1 ca en forma de cristales blancos, p.f. 62-64°C. Análisis calculado para $C_{14}H_{11}BrO$: C, 61,11; H, 4,03. Encontrado: C, 61,25; H, 4,00.

C. 3-Bromobencilo

5 Siguiendo esencialmente los mismos procedimientos descritos en el Ejemplo 2, se oxida la 3'-bromo-2-fenilacetofenona a 3-bromobencilo. El producto oleoso se purifica por destilación a vacío, p.e. 148-155°C/0,05 mm. El destilado solidifica en forma de cristales amarillos, p.f. 78-10 82°C y se obtiene una muestra para análisis por recristalización en hexano, p.f. 81-82,5°C. Análisis calculado para $C_{14}H_9BrO_2$: C, 58,15; H, 3,13. Encontrado: C, 57,81; H, 3,05.

C. 3-Bromo- $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetrafluorbibencilo

15 Siguiendo esencialmente los mismos procedimientos descritos en el Ejemplo 4, se convierte el 3-bromobencilo en 3-bromo- $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetrafluorbibencilo. El producto cristalino crudo se purifica por sublimación a 65°C y 0,02 mm, p.f. 72-75°C. La muestra analítica, p.f. 74-76°C, se obtiene 20 por recristalización en éter de petróleo. Análisis calculado para $C_{14}H_9BrF_4$: C, 50,47; H, 2,72. Encontrado: C, 50,51; H, 2,57.

D. 2-[3-($\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -Tetrafluorfenetil)fenil]propanol-2

25 Se prepara el reactivo de Grignard, bromuro de 3-($\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -tetrafluorfenetil)fenilmagnesio, por el método si-

387919

16 JUN 1950



1 guiente. En atmosfera de nitrógeno, se cubren 0,75 g
(0,0297 átomos-gramo) de limaduras de magnesio con 6 ml
de éter absoluto; se agrega un cristal de yodo y se intro-
ducen algunos mililitros de una solución de 8,97 g (0,027
5 moles) de 3-bromo- $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetrafluorbibencilo en 30 ml
de éter absoluto. La mezcla se agita y se calienta a re-
flujo y después se añaden algunas gotas de una solución de
0,2 g de bromuro de etileno en 1 ml de éter absoluto. Se
inicia la adición gota a gota del resto de la solución de
10 bromuro y se continúa agitando a reflujo durante varias
horas después de haberse iniciado la formación del aduc-
to de Grignard. Durante este periodo, se realizan varias
adiciones por un total de 0,1 g de trozos de magnesio re-
cién cortados y el resto de la solución de bromuro de eti-
15 leno.

La solución del reactivo de Grignard se enfría en
un baño de hielo y se añade gota a gota una solución de
3,5 g (0,06 moles) de acetona en 5 ml de éter absoluto.

Después de agitar a la temperatura ambiente en atmós-
fera de nitrógeno durante la noche, la mezcla se enfría
20 en un baño de hielo y se hidroliza mediante la adición go-
ta a gota de 2 ml de agua. La solución etérea se separa
por decantación del precipitado gelatinoso, que se extrae
varias veces con éter. Los extractos etéreos lavados y se-
25 cos combinados se evaporan bajo presión reducida, quedando

3879 19

16 JUN



1 el producto crudo como sólido residual. La purificación
se efectúa por cromatografía en columna sobre 200 g de gel
de sílice, eluyéndose el producto con benceno. Se combi-
nan las fracciones que presentan una mancha de R_f 0,2 en
5 una placa de sílice en capa delgada, desarrollada con clo-
roformo. Por evaporación del disolvente bajo presión redu-
cida queda el producto cristalino blanco. Una muestra para
análisis es recristalizada en hexano, p.f. 76-78°C. Aná-
lisis calculado para $C_{17}H_{16}F_4O$: C, 65,37; H, 5,16. Encon-
10 trado: C, 65,54; H, 5,15.

E. N-[α,α -Dimetil-3-($\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -tetrafluorfenetil)encil]for-
manida

Se agitan y se enfrían en un baño de hielo 6 ml de
ácido acético glacial hasta que se obtiene un semisólido
15 y se añaden en porciones 1,08 g (0,022 moles) de cianuro
sódico, manteniendo la temperatura a 15-20°C. Se agrega
lentamente, manteniendo la temperatura a 10-20°C, una so-
lución enfriada con hielo de 5,4 g de ácido sulfúrico con-
centrado en 2,8 ml de ácido acético glacial. Después de
20 agitar durante 10 minutos, se retira el baño de hielo y
se introduce una solución de 5,58 g (0,01785 moles) de
2-[3-($\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -tetrafluorfenetil)fenil]propanol-2 en 3 ml
de ácido acético glacial. Se continúa agitando a 25°C du-
rante 9 horas. La mezcla de reacción se vierte en unos
25 80 ml de hielo y agua y se neutraliza mediante la adición

16 JUN



387919

1 de carbonato sódico sólido. El producto oleoso se extrae
con éter. Por evaporación del extracto etéreo lavado y
seco, queda el producto en forma de sólido oleoso resi-
dual. La purificación se efectúa por cromatografía de co-
5 lumna sobre 200 g de gel de sílice, eluyéndose el produc-
to con cloroformo. Se combinan las fracciones que presen-
tan una mancha de R_f 0,1 sobre una placa de sílice de ca-
pa delgada, desarrollada con cloroformo. Por evaporación
del disolvente bajo presión reducida queda el producto
10 cristalino blanco, p.f. 90-95°C.

F. α,α -Dimetil-3-($\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -tetrafluorfenetil)bencilamina

Se agita a reflujo durante 6 horas una solución de
2,62 g (0,0077 moles) de N-[α,α -dimetil-3-($\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -tetra-
fluorfenetil)bencil]formamida en 56 ml de ácido acético
15 glacial, 35 ml de agua y 5,6 ml de ácido clorhídrico con-
centrado. Por evaporación de los disolventes bajo presión
reducida queda la sal hidrocioruro del producto en forma
de residuo cristalino blanco. Por recristalización en me-
tanol absoluto-éter absoluto, se obtiene el hidrocioruro
20 purificado, p.f. 179-180°C. El punto de fusión no es alte-
rado por recristalización en metanol absoluto-éter absolu-
to. Análisis calculado para $C_{17}H_{17}F_4N.HCl$: C, 58,71;
H, 5,22; N, 4,02: Encontrado: C, 58,93; H, 5,58; N, 3,85.

EJEMPLO 10

25 4-($\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -Tetrafluorfenetil)bencilamina

387919

16 JUN



1 A. 4-Bromo- $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetrafluorbibencilo

Siguiendo esencialmente los mismos procedimientos descritos en el Ejemplo 3, se convierte 4-bromobencilo en 4-bromo- $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetrafluorbibencilo. El producto cristalino crudo se purifica por sublimación a 70-75°C y 0,02 mm, p.f. 80-82°C. Se obtiene una muestra para análisis por re-
5 sublimación, p.f. 82-83,5°C. Análisis calculado para $C_{14}H_9BrF_4$: C, 50,49; H, 2,72; Br, 24,00. Encontrado: C, 50,51; H, 2,81; Br, 23,78.

10 B. 4-($\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -Tetrafluorfenetil)benzonitrilo

Siguiendo esencialmente los mismos procedimientos descritos en el Ejemplo 4, se convierte 4-bromo- $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetrafluorbibencilo en 4-($\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -tetrafluorfenetil)benzo-
15 nitrilo. El producto cristalino crudo es purificado por su blimación a 85°C y 0,02 mm, p.f. 118-123°C. Por resublimación se obtiene un sólido casi blanco, p.f. 120,5-123°C. Una muestra para análisis es recrystalizada en hexano y resublimada, p.f. 123,5-125,5°C. Análisis calculado para $C_{15}H_9F_4N$: C, 64,52; H, 3,25; N, 5,02. Encontrado: C; 64,76; H, 3,37; N, 4,80.

20 C. 4-($\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -Tetrafluorfenetil)encilamina

Siguiendo esencialmente los mismos procedimientos descritos en el Ejemplo 5, se reduce el 4-($\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -tetra-
25 fluorfenetil)benzonitrilo a 4-($\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -tetrafluorfenetil)-encilamina. El producto cristalino blanco, p.f. 99,5-

387919



1 102°C, es purificado por sublimación a 90°C y 0,01 mm,
p.f. 101-103°C. Análisis calculado para $C_{15}H_{13}F_4N$:
C, 63,57; H, 4,62; N, 4,94. Encontrado: C, 63,66; H, 4,80;
N, 4,97.

5 La base puede ser convertida en la sal hidrocioruro
tratando una solución en etanol con un ligero exceso de
cloruro de hidrógeno etanólico. El hidrocioruro se separa
en forma de copos blancos, p.f. 252-253°C. El punto de
fusión no es alterado por otra recristalización en etanol.
10 Análisis calculado para $C_{15}H_{13}F_4N.HCl$: C, 56,35; H, 4,41;
N, 4,38. Encontrado: C, 56,37; H, 4,48; N, 4,35.

EJEMPLO 11

α -Metil-4-($\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -tetrafluorfenetil)bencilamina

A. 4'-($\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -Tetrafluorfenetil)acetofenona

15 Una solución de 3,3 g (0,0118 moles) de 4-($\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -
tetrafluorfenetil)benzonitrilo en 25 ml de tetrahidrofura-
no seco exento de peróxido se agrega gota a gota a una so-
lución agitada de unos 0,03 moles de bromuro de metilmagne-
sio en 25 ml de éter absoluto, en atmósfera de nitrógeno.
20 La mezcla se agita a reflujo durante 26 horas aproxima-
damente. Después de enfriar en un baño de hielo, el aducto es
hidrolizado mediante la adición gota a gota de unos 5 ml
de agua y la mezcla se diluye con unos 50 ml de éter. La
fase orgánica se decanta y el precipitado gelatinoso se la-
25 va a fondo con éter. Los extractos etéreos combinados se

387919

16



1 lavan una vez con agua, se extraen con 15 ml de ácido clor-
hídrico 6 N enfriado con hielo en varias porciones y después
se lava con agua y se seca sobre sulfato sódico anhidro.
Por evaporación del disolvente a presión reducida queda el
5 producto en forma de residuo sólido oleoso. Por sublima-
ción a 95-100°C y 0,02 mm, se obtiene el material purifica-
do en forma de cristales blancos, p.f. 128-133°C. Se obtie-
ne una muestra para análisis, p.f. 134-135,5°C, por recris-
talizaciones repetidas en hexano y resublimación. Análisis
10 calculado para $C_{16}H_{12}F_4O$: C, 64,86; H, 4,08; F, 25,65.
Encontrado: C, 65,09; H, 4,31; F, 25,23.

B. Oxima de 4'-($\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -tetrafluorfenetil)acetofenona

Se calienta a reflujo durante 6 horas una solución
de 1,1 g (0,00372 moles) de 4'-($\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -tetrafluorfenetil)-
15 acetofenona, 0,7 g (0,0071 moles) de hidrocioruro de hi-
droxilamina, 8,5 ml de etanol absoluto y 1,5 ml de piri-
dina seca. Los disolventes se evaporan a presión reducida
y el sólido residual se tritura con agua. Se recoge el pro-
ducto cristalino, p.f. 137-139°C y se recristaliza en hexa-
20 no para obtener unas agujas blancas, p.f. 139-141°C. Por
recristalización en hexano se obtiene la muestra analítica,
p.f. 140-141°C. Análisis calculado para $C_{16}H_{13}F_4NO$: C, 61,73;
H, 4,21; N, 4,50. Encontrado: C, 61,90; H, 4,20; N, 4,50.

C. α -Metil-4-($\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -tetrafluorfenetil)bencilamina

25 Una solución de 2,45 g (0,00787 moles) de oxima de

387919

16 JUN 1970



1 4'-($\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -tetrafluorfenetil)acetofenona en 47 ml de etanol absoluto - 3 ml de cloruro de hidrógeno 8 N en etanol
se agita con 1,0 g de paladio al 5 % en carbón, bajo hidrógeno a la presión atmosférica y 27°C, hasta que la absorción de hidrógeno es completa. El catalizador se separa
5 por filtración y por evaporación del filtrado a presión reducida se obtiene un sólido residual que se tritura con benceno y éter. Se recoge la sal insoluble hidrocloreto del producto, p.f. 210-213°C. Por recristalizaciones repetidas
10 en etanol-éter, acetona y metanol frío-éter, se obtiene el hidrocloreto purificado, p.f. 216-217°C. La sal se suspende en agua, la mezcla enfriada con hielo se hace fuertemente básica con solución acuosa al 5 % de hidróxido sódico y la base se extrae con benceno. Por evaporación del extracto bencénico lavado y seco queda el producto como sólido cristalino blanco residual, p.f. 63,5-66°C. Una muestra para análisis es sublimada a 60°C y 0,05 mm, p.f. 64,5-66°C. Análisis calculado para $C_{16}H_{15}F_4N$: C, 64,65; H, 5,09; N, 4,71. Encontrado: C, 64,55; H, 5,07; N, 4,72.

15
20 La base puede ser convertida de nuevo en el hidrocloreto por tratamiento de una solución en metanol con un ligero exceso de cloruro de hidrógeno 8 N en etanol. Por dilución con éter absoluto precipita el hidrocloreto cristalino blanco, p.f. 215-217°C. Por recristalización en metanol-éter, se obtiene la muestra analítica, p.f. 218-219°C.
25

16 JUN 1973



387919

1 Análisis calculado para $C_{16}H_{15}F_4N.HCl$: C, 57,58; H, 4,83;
 N, 4,20. Encontrado: C, 57,22; H, 4,75; N, 4,15.

EJEMPLO 12

α, α -Dimetil-4-($\alpha, \alpha, \beta, \beta$ -tetrafluorfenetil)encilamina

5 A. 2-[4-($\alpha, \alpha, \beta, \beta$ -Tetrafluorfenetil)fenil]propanol-2

Siguiendo esencialmente los mismos procedimientos descritos en el Ejemplo 9, se prepara bromuro de 4-($\alpha, \alpha, \beta, \beta$ -tetrafluorfenetil)fenilmagnesio a partir de 4-bromo- $\alpha, \alpha, \alpha', \alpha'$ -tetrafluorbibencilo y se hace reaccionar con acetona para dar 2-[4-($\alpha, \alpha, \beta, \beta$ -tetrafluorfenetil)-fenil]-propanol-2. La purificación del producto sólido oleoso crudo se efectúa por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyéndose el producto con cloroformo. Se combinan las fracciones que presentan una mancha de R_f 0,25 en una placa de sílice fluorescente de capa delgada, desarrollada con cloroformo. Por evaporación del disolvente bajo presión reducida, queda el producto cristalino blanco, p.f. 60-62°C. Una muestra para análisis es sublimada a 60°C y 0,02 mm, p.f. 62-63,5°C. Análisis calculado para

10
 15
 20 $C_{17}H_{16}F_4O$: C, 65,37; H, 5,16; F, 24,33. Encontrado: C, 65,46; H, 5,19; F, 24,52.

B. 2-[4-($\alpha, \alpha, \beta, \beta$ -Tetrafluorfenetil)fenil]propanol-2

Una solución de 500 mg (0,00169 moles) de 4'-($\alpha, \alpha, \beta, \beta$ -tetrafluorfenetil)acetofenona en 18 ml de éter absoluto se agrega gota a gota a una solución agitada de unos 0,00189

25

387919

16 JUN



1 moles de bromuro de metilmagnesio en 5 ml de éter absoluto,
a la temperatura ambiente y en atmósfera de nitrógeno. Des-
pués de 4 horas a reflujo y toda una noche a la temperatu-
ra ambiente, la mezcla se enfría en un baño de hielo y se
5 hidroliza mediante la adición gota a gota de 4 ml de agua.
Después de filtrar, se separa la capa etérea del filtrado,
se lava con agua y se seca sobre sulfato magnésico anhidro.
Por evaporación del disolvente a presión reducida queda
el producto cristalino como residuo. Por sublimación a
10 67°C y 0,02 mm se obtiene el material purificado, p.f.
54-60°C.

C. N-[α , α -Dimetil-4-(α , α , β , β -tetrafluorfenetil)encil]for-
mamida

15 Siguiendo esencialmente los procedimientos descritos
en el Ejemplo 9, se convierte el 2-[4-(α , α , β , β -tetrafluor-
fenetil)encil]propanol-2, por reacción de Ritter, en N[α , α -
dimetil-4-(α , α , β , β -tetrafluorfenetil)encil]formamida. La
mezcla sólida oleosa cruda se separa por cromatografía de
columna en gel de sílice, eluyéndose el producto con cloro-
20 formo y metanol al 2 % en cloroformo. Se combinan las frac-
ciones que presentan una mancha de R_f 0,17 en una placa de
sílice fluorescente de capa delgada, desarrollada con clo-
roformo. Por evaporación del disolvente bajo presión redu-
cida queda el producto cristalino blanco, p.f. 115,5-117°C.
25 Por recristalización en éter absoluto-éter de petróleo, se



387919

16 JUN 1973

1 obtiene la muestra analítica, p.f. 116,5-118°C. Análisis
calculado para $C_{18}H_{17}F_4NO$: C, 63,71; H, 5,05; N, 4,13.
Encontrado: C, 63,96; H, 4,83; N, 4,01.

D. 2-[4-($\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -Tetrafluorfenetil)fenil]propeno

5 Por cromatografía en columna de gel de sílice de la
mezcla sólida oleosa cruda obtenida en la reacción de
Ritter sobre 2-[4-($\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -tetrafluorfenetil)fenil]propa-
nol-2, como se ha descrito en el Ejemplo 12-C, se obtiene
10 el 2-[4-($\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -tetrafluorfenetil)fenil]propeno como se-
gundo componente. Se combinan las fracciones que presentan
un componente principal en el frente de disolvente sobre
una placa de sílice fluorescente de capa delgada, desarro-
llada con cloroformo. Por evaporación del disolvente bajo
presión reducida queda el producto cristalino blanco, p.f.
15 97-104°C. Por sublimación a 80°C y 0,02 mm se obtiene una
muestra purificada, p.f. 106,5-111°C. Análisis calculado
para $C_{17}H_{14}F_4$: C, 69,38; H, 4,79. Encontrado: C, 69,58;
H, 4,83.

E. N-[α,α -Dimetil-4-($\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -tetrafluorfenetil)bencil]for-
20 mamida

25 Siguiendo esencialmente los mismos procedimientos
descritos en el Ejemplo 9, el 2-[4-($\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -tetrafluor-
fenetil)fenil]propeno se convierte por reacción de Ritter
en N-[α,α -dimetil-4-($\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -tetrafluorfenetil)bencil]for-
mamida. El producto purificado, p.f. 115-119°C, se obtiene

387919

16 JUN



1 por cromatografía en columna de gel de sílice del material
crudo, en la forma antes descrita en el Ejemplo 91-C.

F. α,α -Dimetil-4-($\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -tetrafluorfenetil)bencilamina

5 Siguiendo esencialmente los mismos procedimientos
descritos en el Ejemplo 9, se hidroliza la N-[α,α -dime-
til-4-($\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -tetrafluorfenetil)bencil]formamida a
 α,α -dimetil-4-($\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -tetrafluorfenetil)bencilamina. Se
separa la sal hidrocioruro del producto, p.f. 271,5-
272,5°C. Por recristalizaciones repetidas en etanol abso-
luto-éter absoluto, se obtiene el hidrocioruro purificado,
10 p.f. 274-275°C. Análisis calculado para $C_{17}H_{17}F_4N.HCl$:
C, 58,71; H, 5,22; N, 4,02. Encontrado: C, 58,55; H, 5,26;
N, 4,09.

EJEMPLO 13

15 4-($\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -Tetrafluorfenetil)- α,α,N -trimetilbencilamina

Siguiendo esencialmente los mismos procedimientos
descritos en el Ejemplo 6, se reduce la N-[α,α -dimetil-
4-($\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -tetrafluorfenetil)bencil]formamida a 4-($\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -
tetrafluorfenetil)- α,α,N -trimetilbencilamina. La base cru-
20 da se convierte en la sal citrato dihidrógeno por trata-
miento de una solución en alcohol isopropílico con una so-
lución de 1 equivalente molar de ácido cítrico en alcohol
isopropílico. Por dilución con éter absoluto precipita el
citrato dihidrógeno en forma de cristales blancos, p.f.
25 169-170°C (desc.). Por recristalización en etanol absolu-

387919



1 to-metanol absoluto, se obtiene una muestra purificada,
p.f. 166-168°C. Análisis calculado para $C_{18}H_{19}F_4N.C_6H_8O_7$:
C, 55,70; H, 5,26; N, 2,71. Encontrado: C, 55,82; H, 5,23;
N, 2,53.

5 La base puede ser purificada por sublimación a 80°C
y 0,02 mm para dar unos cristales blancos, p.f. 65-80°C.
La base purificada se convierte en la sal hidrocioruro por
tratamiento de una solución en éter absoluto con un ligero
exceso de cloruro de hidrógeno 8,2 N en etanol. Precipita
10 el hidrocioruro, p.f. 203-205°C. Se obtiene una muestra pa-
ra análisis, p.f. 206-208°C, por recristalizaciones repe-
tidas en etanol. Análisis calculado para $C_{18}H_{19}F_4N.HCl$:
C, 59,76; H, 5,57; N, 3,87. Encontrado: C, 59,92; H, 5,55;
N, 3,68.

15

EJEMPLO 14

4-($\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -Tetrafluorfenetil)- α,α,N,N -tetrametilbencilamina

Una solución de 5,8 g (0,0167 moles) de hidrocioruro
de α,α -dimetil-4-($\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -tetrafluorfenetil)bencilamina en
8 ml de ácido fórmico al 88 % se trata con 3 g (0,1 moles)
20 de formaldehído al 37 % y la mezcla agitada se calienta en
un baño de aceite a 95°C durante la noche. Después de la
adición de 5 ml de ácido clorhídrico concentrado a la mez-
cla enfriada, la solución se evapora a sequedad bajo pre-
sión reducida. El jarabe residual se disuelve en 120 ml de
25 agua y la solución se hace fuertemente alcalina con solu-

387919

16 JUN 1954



1 ción acuosa de hidróxido sódico al 40 %. La base se extrae
en benceno. Por evaporación del extracto bencénico lavado y
seco bajo presión reducida, queda el producto como aceite
residual; 6,7 g. Se demuestra que este producto contiene
5 material de partida que no ha reaccionado comparando con
una muestra auténtica por cromatografía en capa delgada. La
base se convierte en los hidroclo-ruros mixtos por tratamien-
to de una solución en alcohol isopropílico con un ligero
exceso de cloruro de hidrógeno 8,2 N en etanol. Por dilu-
10 ción con éter precipita la mezcla de hidroclo-ruros; p.f.
182-190°C. Este material se combina con una mezcla similar
de un experimento previo y una solución de los 7,75 g en
13,3 ml de ácido fórmico al 88 % se trata con 5,3 g de
formaldehído al 37 %. La mezcla agitada se calienta en un
15 baño de aceite a 95°C durante 2½ días aproximadamente.
Siguiendo el procedimiento descrito anteriormente, se ob-
tiene la base oleosa que se convierte en la sal hidroclo-
ruro por el procedimiento antes descrito dando cristales
blancos, p.f. 171-173,5°C. Por recristalización en alcohol
20 isopropílico se obtiene la muestra analítica, p.f. 174-
175,5°C. Análisis calculado para $C_{19}H_{21}F_4N.HCl$: C, 60,72;
H, 5,90; N, 3,72. Encontrado: C, 60,90; H, 5,75; N, 3,84.

EJEMPLO 15

4-(p-Metil- $\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -tetrafluorfenetil)- α,α,N -trimetilben-

25

cilamina

387919

16 JUN 1973



1 A. 4-Bromo-4'-metilbenzoína

Una solución de 67 g (0,314 moles) de p-bromofenil-
glioxal en 300 ml de tolueno seco se añade gota a gota,
a lo largo de 1½ horas, a una suspensión agitada de 84 g
5 (0,6 moles) de cloruro de aluminio anhidro en 1,25 litros
de tolueno seco enfriado en un baño de hielo. Se continúa
agitando en frío durante 5 horas y después la mezcla se
mantiene a 5-10°C durante la noche. La mezcla se vierte en
unos 2 litros de hielo y ácido clorhídrico 6 N. Se separa
10 la fase acuosa y se extrae de nuevo con tres porciones de
benceno. Los extractos orgánicos lavados y secos combinados
se concentran bajo presión reducida hasta un volumen de
200 ml aproximadamente. Por dilución con 150 ml de éter de
petróleo precipita el producto cristalino blanco, p.f. 80-
15 82°C. Por recristalizaciones repetidas en etanol al 60 %,
se obtiene la muestra analítica, p.f. 82-83,5°C. Análisis
calculado para C₁₅H₁₃BrO₂: C, 59,02; H, 4,29. Encontrado:
C, 59,18; H, 4,27.

B. 4-Bromo-4'-metilbencilo

20 Se agitan y se calientan en un baño de vapor 90 g
(0,36 moles) de sulfato cúprico con 110 ml de piridina y
45 ml de agua hasta que se obtiene una disolución comple-
ta. Se añaden 55 g (0,18 moles) de 4-bromo-4'-metilbenzoína
y la mezcla se agita y se calienta en baño de vapor durante
25 3 horas. Durante este periodo, se separa el producto cris-

3879 19

16



1 talino amarillo. Después de enfriar y diluir con agua, se
recoge el producto, se lava con agua, ácido clorhídrico
1 N y agua y se seca, p.f. 132-135°C. La muestra analíti-
ca se obtiene en forma de agujas amarillas, p.f. 136-137°C,
5 después de recristalizaciones repetidas en etanol al 95 %.
Análisis calculado para $C_{15}H_{11}BrO_2$: C, 59,41; H, 3,66.
Encontrado: C, 59,49; H, 3,59.

C. 4-Bromo-4'-metil- $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetrafluorbibencilo

10 Siguiendo esencialmente los mismos procedimientos des-
critos en el Ejemplo 4, el 4-bromo-4'-metilbencilo se con-
vierte en 4-bromo-4'-metil- $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetrafluorbibencilo.
El producto cristalino crudo es purificado por sublimación
a 90°C y 0,05 mm, obteniéndose cristales blancos, p.f.
103,5-105,5°C. Se sublima de nuevo una muestra para análi-
15 sis. Análisis calculado para $C_{15}H_{11}BrF_4$: C, 51,88; H, 3,19;
Br, 23,01. Encontrado: C, 51,87; H, 3,18; Br, 23,14.

D. 2-[4-(p-Metil- $\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -tetrafluorfenil)fenil]propanol-2

20 Siguiendo esencialmente los mismos procedimientos des-
critos en el Ejemplo 9, se prepara bromuro de 4-(p-metil-
 $\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -tetrafluorfenil)fenilmagnesio a partir de 4-bromo-
4'-metil- $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetrafluorbibencilo y se hace reaccionar
con acetona para dar 2-[4-(p-metil- $\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -tetrafluorfenil)fenil]propanol-2. La purificación del producto sólido
oleoso crudo se realiza por cromatografía en columna de gel
25 de sílice, eluyéndose el producto con cloroformo. Se combi-

387919

16 JUN. 1972



1 nan las fracciones que presentan una mancha de R_f 0,25 sobre una placa de sílice fluorescente de capa delgada, desarrollada con cloroformo. Por evaporación del disolvente
5 bajo presión reducida queda el producto sólido amarillo pálido, p.f. 83-88°C. Se obtiene una muestra para análisis en forma de cristales blancos, p.f. 88-90°C, por sublimación a 80°C y 0,05 mm y recristalización en éter de petróleo. Análisis calculado para $C_{18}H_{18}F_4O$: C, 66,25; H, 5,56; F, 23,29. Encontrado: C, 66,18; H, 5,50; F, 23,33.

10 E. N-[α,α -Dimetil-4-(p-metil- $\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -tetrafluorfenetil)bencil]formamida

Siguiendo esencialmente los mismos procedimientos descritos en el Ejemplo 9, el 2-[4-(p-metil- $\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -tetrafluorfenetil)fenil]propanol-2 se convierte por reacción de
15 Ritter en N-[α,α -dimetil-4-(p-metil- $\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -tetrafluorfenetil)bencil]formamida. La mezcla sólida cruda se separa por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyéndose el producto con cloroformo y metanol al 2 % en cloroformo. Se combinan las fracciones que presentan una mancha principal a R_f 0,15 en una placa de sílice fluorescente de capa delgada, desarrollada con cloroformo. Por evaporación
20 del disolvente bajo presión reducida queda el producto cristalino amarillo pálido, p.f. 109-119°C. Se obtiene una muestra para análisis, p.f. 121-122,5°C, por recristalizaciones en etanol-agua y éter-éter de petróleo. Análi-
25

387919

16 JUN



1 sis calculado para $C_{19}H_{19}F_4NO$: C, 64,58; H, 5,42; N, 3,96.
Encontrado: C, 64,34; H, 5,35; N, 3,76.

F. 4-(p-Metil- $\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -tetrafluorfenetil)- α,α,N -trimetil-
bencilamina

5 Siguiendo esencialmente los mismos procedimientos
descritos en el Ejemplo 6, la N-[α,α -dimetil-4-(p-metil-
 $\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -tetrafluorfenetil)bencil]formamida se reduce a
4-(p-metil- $\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -tetrafluorfenetil)- α,α,N -trimetilben-
cila₁₀mina. La base oleosa cruda se convierte en la sal hi-
drocloruro por tratamiento de una solución en etanol con
un ligero exceso de cloruro de hidrógeno 8 N en etanol.
Por dilución con éter absoluto precipita el hidroclo₁₅roruro
cristalino blanco, p.f. 189-190°C. El punto de fusión no
es alterado por recristalización en alcohol isopropílico-
éter. Análisis calculado para $C_{19}H_{21}F_4N.HCl$: C, 60,72;
H, 5,90; N, 3,73. Encontrado: C, 61,12; H, 5,81; N, 3,61.

EJEMPLO 16

α,α -Dimetil-4-(p-metil- $\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -tetrafluorfenetil)bencilamina

20 Siguiendo esencialmente los mismos procedimientos des-
critos en el Ejemplo 9, se hidroliza N-[α,α -dimetil-4-
(p-metil- $\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -tetrafluorfenetil)bencil]formamida a α,α -
dimetil-4-(p-metil- $\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -tetrafluorfenetil)bencilamina.
Se aisla la sal hidrocloruro del producto, p.f. 254,5-
256,5°C. Por recristalización en etanol absoluto, se obtie-
25 ne una muestra purificada, p.f. 256-258°C. Análisis calcu-

3879 19

16 JUN 1953



1 lado para $C_{18}H_{19}F_4N.HCl$: C, 59,75; H, 5,57; N, 3,87. Encontrado: C, 59,70; H, 5,59; N, 3,90.

EJEMPLO 17

5 2-Amino-4-metil-N-[2-($\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -tetrafluorfenetil)-bencil]-valeramida

En atmósfera de nitrógeno, se agitan 3,7 g (0,0146 moles) de reactivo K de Woodward en 25 ml de acetonitrilo seco recién destilado y la mezcla se enfría a $-5^{\circ}C$ en un baño de hielo y sal. Se añade gota a gota una solución de 10 3,9 g (0,0146 moles) de N-carbobenzoxi-L-leucina y 1,5 g (0,0146 moles) de trietilamina en 40 ml de acetonitrilo, a una velocidad tal que la temperatura permanece entre -5° y $0^{\circ}C$. La mezcla se agita durante 55 minutos por debajo de $0^{\circ}C$ y después durante 1 hora a la temperatura ambiente. 15 Después de enfriar de nuevo la solución a $-5^{\circ}C$, se añade gota a gota una solución de 2,75 g (0,0097 moles) de 2-($\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -tetrafluorfenetil)bencilamina en 12 ml de acetonitrilo. La mezcla se agita durante 1 hora por debajo de $0^{\circ}C$, durante 3 horas a la temperatura ambiente y después se deja en reposo a la temperatura ambiente. 20

Después de evaporar el disolvente a la temperatura ambiente bajo presión reducida, el aceite amarillo viscoso residual se reparte entre cloruro de metileno y agua ligeramente básica con algunas gotas de solución acuosa 25 al 40 % de hidróxido sódico. El extracto en cloruro de

3879 19

16 JAN 1954



1 metileno se lava con agua, ácido clorhídrico 1 N y agua
y se seca sobre sulfato sódico anhidro. Por evaporación
del disolvente bajo presión reducida queda el derivado
N-carbobenzoxi del producto como aceite amarillo residual.

5 Una solución de 6,6 g del derivado N-carbobenzoxi
oleoso en 60 ml de etanol absoluto se agita con hidrógeno
a la presión atmosférica y a la temperatura ambiente, so-
bre 2 g de paladio al 5 % en carbón hasta que la absorción
de hidrógeno es completa. El catalizador se separa por fil-
10 tración y por evaporación del disolvente a presión reduci-
da se obtiene el producto como aceite amarillo pálido re-
sidual. La base se convierte en la sal fumarato hidrógeno
por tratamiento de una solución en éter absoluto con una
solución de un exceso de ácido fumárico en etanol absoluto.
15 Mediante nueva dilución con éter precipita fumarato hidró-
geno de 2-amino-4-metil-N-[2- $\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -tetrafluorfenetil)-
bencil]valeramida, en forma de cristales blancos, p.f.
137-140°C (desc.). Por recristalizaciones repetidas en me-
tanol-éter se obtiene una muestra purificada, p.f. 140,5-
20 141,5°C (desc.). Análisis calculado para $C_{21}H_{24}F_4N_2O \cdot C_4H_4O_4$:
C, 58,59; H, 5,51; N, 5,47. Encontrado: C, 58,74; H, 5,50;
N, 5,50.

EJEMPLO 18

Salas de α,α -dimetil-4-($\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -tetrafluorfenetil)bencil-
25 amina

387919

16 JUN 1957



1 A. Isetionato de α,α -dimetil-4-($\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -tetrafluorfenetil)-
bencilamina

5 Se disuelven 15 g (0,1 moles) de isetionato sódico en 50 ml de agua y la solución se aplica a una columna lavada a fondo de aproximadamente 160 g de resina orgánica cambiadora de catión, fuertemente ácida, en la forma hidrógeno (también conocida por Rexyn 101 (H)). La columna se eluye con agua hasta que el eluyente, por un total de 400 ml, está aproximadamente a pH 5,5. El eluyente se concentra a vacío hasta un volumen de 50 ml aproximadamente y la concentración de ácido isetiónico en la solución, determinada por valoración potenciométrica, resulta ser 3,8 M.

15 Se disuelven 4,1 g (0,0132 moles) de α,α -dimetil-4-($\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -tetrafluorfenetil)bencilamina en 20 ml de alcohol isopropílico y la solución se trata con 3,7 ml de ácido isetiónico 3,8 M. La cristalización del isetionato comienzan después de diluir con 400 ml de éter absoluto. El producto se recoge después de varias horas a la temperatura ambiente, se lava con éter absoluto y se disuelve en 300 ml de benceno. El agua se separa azeotrópicamente por destilación de 200 ml de benceno. El producto se precipita de la solución residual por dilución con 200 ml de éter absoluto; 5,8 g, p.f. 134,5-136°. Por recristalización en 50 ml de alcohol isopropílico y 200 ml de éter ab-

387919

16



1 soluto se obtiene un p.f. de 135-136,5°. Análisis calculado para $C_{17}H_{17}F_4N_2O_4S$: C, 52,17; H, 5,30, N, 3,20; S, 7,51. Encontrado: C, 52,33; H, 5,31; N, 3,10; S, 7,41.

5 Los siguientes datos físicos han sido determinados en el isetonato de α, α -dimetil-4-($\alpha, \alpha, \beta, \beta$ -tetrafluorfenetil)bencilamina:

Solubilidad en H_2O : >400 mg/ml

pH de una solución al 1 % en agua: 4,7

10 B. (±) Lactato de α, α -dimetil-4-($\alpha, \alpha, \beta, \beta$ -tetrafluorfenetil)-bencilamina

15 Se suspenden 6,0 g (0,0172 moles) de hidrocloreuro de α, α -dimetil-4-($\alpha, \alpha, \beta, \beta$ -tetrafluorfenetil)bencilamina en carbonato sódico saturado y la base se extrae con hexano. Los extractos hexánicos combinados se lavan a fondo con agua y se secan sobre sulfato magnésico anhidro. Por evaporación del disolvente bajo presión reducida quedan 5,3 g de la base cristalina blanca, p.f. 82-84°.

20 Una solución de 0,017 moles de la base en 25 ml de acetona se trata con una solución de 1,85 g (0,0175 moles) de ácido (±) láctico al 85-90 % en 5 ml de acetona. La cristalización del lactato comienza lentamente después de diluir con 125 ml de éter absoluto. El producto se recoge después de 5 horas a la temperatura ambiente y 16 horas de enfriamiento a unos 0°C; 6,5 g (95 %), p.f. 146-148°. Por recristalización en 30 ml de acetona - 125 ml

25

387919

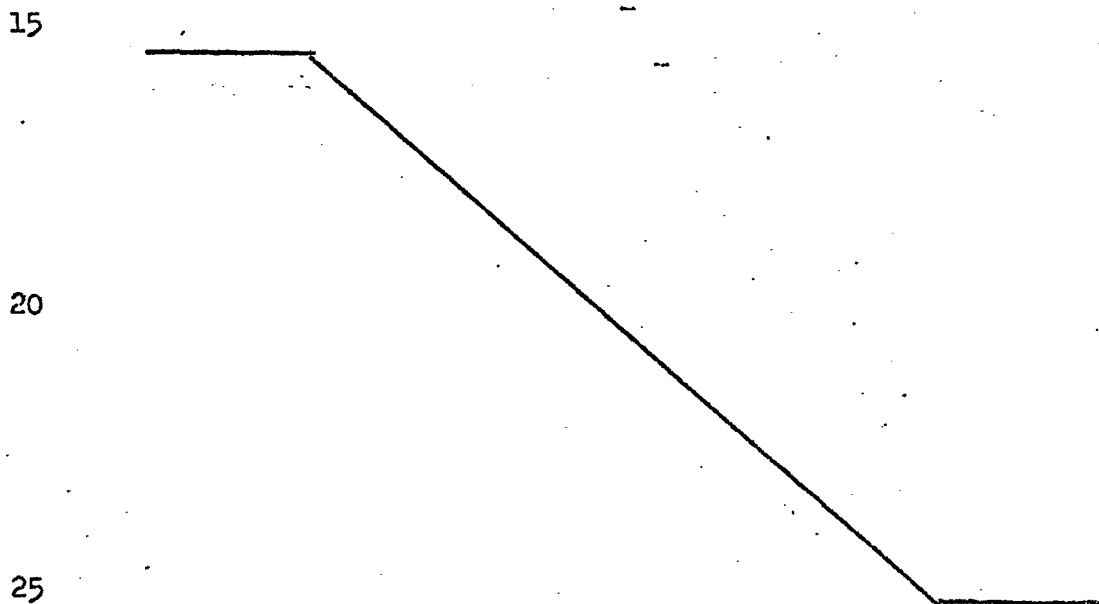
16 JUN 1973



1 de éter absoluto se obtiene una primera masa cristalina de 4,75 g, p.f. 146-148°. Análisis calculado para $C_{17}H_{17}F_4N.O_3$: C, 59,84; H, 5,78; N, 3,49. Encontrado: C, 59,78; H, 5,75; N, 3,36.

5 C. Otras sales de α,α -dimetil-4-($\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -tetrafluorfenetil)-bencilamina

Una solución de la base α,α -dimetil-4-($\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -tetrafluorfenetil)bencilamina disuelta en alcohol isopropílico se valora con una cantidad equivalente del ácido deseado para formar la sal que precipita completamente de la solución por adición de un volumen igual de éter. La sal precipitada se separa después de la solución por filtración y se seca. La siguiente tabla representa las sales preparadas con sus constantes físicas:



387919



REACTIVOS Y SALES

1

	<u>Base libre</u>	<u>Reactivo ácido</u>	<u>Sal</u>
5	A. α, α -dimetil-4-($\alpha, \alpha, \beta, \beta$ -tetrafluorfenetil)encilamina	Maleico	maleato hidrógeno de α, α -dimetil-4-($\alpha, \alpha, \beta, \beta$ -tetrafluorfenetil)encilamina
	B. "	Cítrico	citrato dihidrógeno de α, α -dimetil-4-($\alpha, \alpha, \beta, \beta$ -tetrafluorfenetil)encilamina
	C. "	Tartárico	(+) tartrato hidrógeno de α, α -dimetil-4-($\alpha, \alpha, \beta, \beta$ -tetrafluorfenetil)encilamina
10	D. "	Fosfórico	hidrato de fosfato hidrógeno de α, α -dimetil-4-($\alpha, \alpha, \beta, \beta$ -tetrafluorfenetil)encilamina
	E. "	Sulfúrico	Trihidrato de sulfato de α, α -dimetil-4-($\alpha, \alpha, \beta, \beta$ -tetrafluorfenetil)encilamina
15	F. "	Metanosulfónico	metanosulfonato de α, α -dimetil-4-($\alpha, \alpha, \beta, \beta$ -tetrafluorfenetil)encilamina

10

15

20

Análisis

<u>Punto de fusión</u>	<u>C</u>		<u>H</u>		<u>N</u>	
	<u>Calc.</u>	<u>Enc.</u>	<u>Calc.</u>	<u>Enc.</u>	<u>Calc.</u>	<u>Enc.</u>
A. 160-161°	59,01	59,43	4,95	5,10	3,28	3,20
B. 165-166°	54,87	54,87	5,01	5,15	2,78	2,58
C. 185-187° (desc.)	54,66	54,60	5,02	5,46	3,04	2,76
D. 251-253°	53,96	53,51	5,46	5,21	3,70	3,71

POOR QUALITY



Punto de fusión	Análisis					
	C		H		N	
	Calc.	Enc.	Calc.	Enc.	Calc.	Enc.
E. 209,5-211,5°	52,70	52,51	5,46	5,00	3,62	3,52
F. 206,5-211,5°	53,06	53,22	5,20	5,32	3,44	3,32

La base puede ser convertida en el maleato hidrógeno calentando una solución en alcohol isopropílico con un ligero exceso de una solución de ácido maleico en alcohol isopropílico. Por dilución con éter absoluto precipita el maleato hidrógeno en forma de cristales blancos, p.f. 153-154°C (desc.).

Análisis calculado para $C_{16}H_{15}F_4N.C_4H_4O_4$: C, 58,11; H, 4,63
 Encontrado: C, 58,11; H, 4,64.

EJEMPLO 19

Prevención o modificación de la arritmia ventricular

Unos perros sabuesos de cualquier sexo, pesando de 6 a 10 kg. son anestesiados mediante la administración de vinbarbital empleando una dosis de 50 mg/kg de peso corporal y se registran la presión arterial media y el electrocardiograma (Conductor II). Los animales son sometidos a respiración artificial y el tórax se abre por el cuarto o quinto espacio intercostal. Se abre el pericardio y una porción de la arteria coronaria descendente anterior justamente distal del origen se libera del tejido que la rodea. Se administra mecamilamina para disminuir el ritmo cardiaco y 10 minutos más tarde se administra intravenosamente el compuesto cuyo efecto anti-

387919

16



1 arritmico ha de ser ensayado. Diez minutos después de la ad-
ministración del compuesto de ensayo, se inyectan en la arte-
ria coronaria 0,0035 ml/kg de tetrafluorhexaclorobutano
(TFHCB), un agente esclerosante que produce infarto de mio-
5 cardio y arritmia en perros (Ascanio et al., J. Am. Physiol.
209: 1081-1088 (1965)). En los animales de control, esta do-
sis de TFHCB produce una arritmia ventricular en el 100% de
los animales ensayados y la muerte en el 33% de los animales
ensayados como resultado de la fibrilación ventricular.

10 Después de la inyección del agente esclerosan-
te, se registra un electrocardiograma a intervalos de 2 mi-
nutos durante 1 hora y se calcula el número medio de comple-
jos eléctricos (ECG) por minuto y el porcentaje de complejos
normales. Se representan en una gráfica los datos obtenidos
15 con diferentes dosis de los compuestos de ensayo y se calcu-
la gráficamente la dosis estimada para proteger a los anima-
les (DE_{80} mg/kg). Esta cifra indica que el 80% de todos los
complejos eléctricos (ECG) son normales.

20 Los compuestos de esta invención son ensayados
a dosis de 0,02 a 2,5 mg/kg. La DE_{50} estimada obtenida se -
compara con el sulfato de quinidina ensayado en condiciones
similares y se encuentra que los compuestos de esta invención
son más potentes que el sulfato de quinidina bajo estas con-
diciones de ensayo.

25

387919

16 JUN 1972



EJEMPLO 20

1

Cápsulas:

Se preparan cápsulas para administración oral dispersando el ingrediente activo en lactosa y estearato magnésico y encapsulando la mezcla en cápsulas de gelatina blandas normales, de forma que cada cápsula tiene la siguiente composición.

5

	<u>Por cápsula</u>
Hidrocloruro de 4-($\alpha, \alpha, \beta, \beta$ -tetrafluorfenetil)bencilamina	5 mg
Lactosa	430 mg
Estearato magnésico	5 mg

10

EJEMPLO 21

Solución parenteral:

Se prepara una solución adecuada para administración por inyección mezclando el ingrediente activo, dextrosa, metilparaben, propilparaben y agua destilada, de forma que cada solución tiene la siguiente composición y se esteriliza.

15

20

	<u>Por ml</u>
Hidrocloruro de 4-($\alpha, \alpha, \beta, \beta$ -tetrafluorfenetil)bencilamina	5 mg
Dextrosa	44 mg
Metilparaben	1,5 mg
Propilparaben	0,2 mg
Agua para inyección	c.s.

25

387919

16 JUN. 1954



EJEMPLO 22

1
Tabletas:

Se preparan tabletas para administración oral mezclando el ingrediente activo con cantidades apropiadas de excipientes y agentes aglutinantes, formando tabletas mediante una máquina convencional y revistiendo, de forma que cada tableta tiene la siguiente composición.

	<u>Por tableta</u>
10 Hidrocloruro de 4-($\alpha, \alpha, \beta, \beta$ -tetrafluorfenil)bencilamina	10 mg
Auxiliar de filtración de celulosa	11 mg
Lactosa	9 mg
Fosfato cálcico dibásico	143 mg
Goma guar	6,1 mg
Almidón de maíz	4 mg
15 Estearato magnésico	0,9 mg
Revestimiento de película amarilla opaca	3 mg

Los tres ejemplos anteriores, ejemplos 20; 21 y 22, son repetidos preparándose composiciones para el tratamiento o prevención de la arritmia empleando cualquiera de los compuestos específicamente ilustrados en lo que antecede en lugar de la tetrafluorfenetilbencilamina como uno de los compuestos activos útiles en nuestra invención.

En resumen, la patente de invención que se solicita recaerá sobre las siguientes:

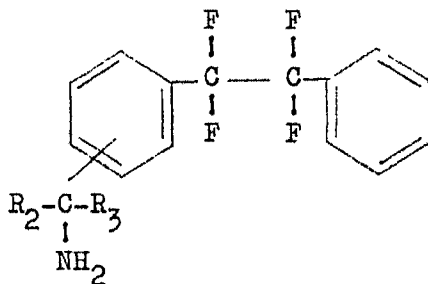


1

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de ben-
cilaminas sustituidas, de fórmula

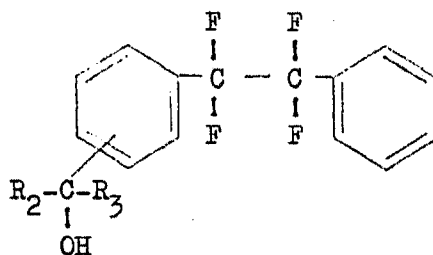
5



10

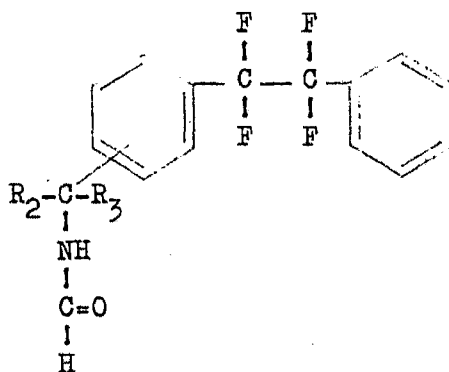
que consiste en poner en contacto un compuesto de fórmula:

15



con un cianuro de metal alcalino en ácido sulfúrico para
producir un compuesto de fórmula:

20



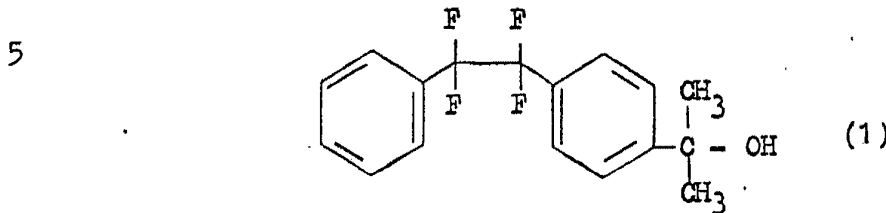
25

387919

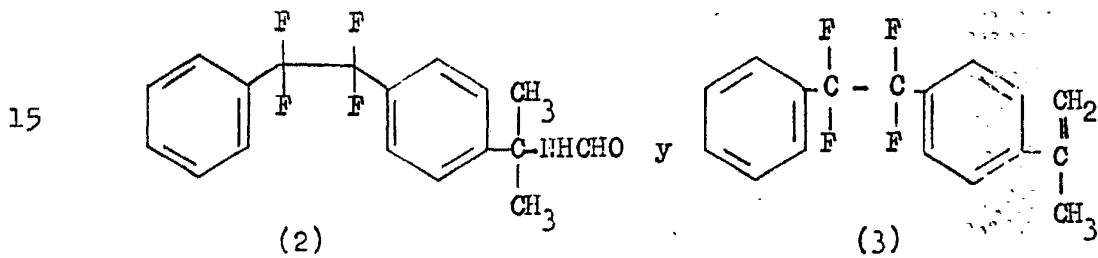
16 JUN 1

1 y someter dicho compuesto a hidrólisis ácida.

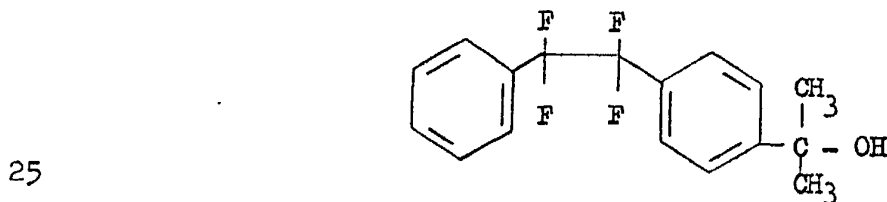
2. Un procedimiento según la reivindicación 1,
que consiste en poner en contacto un compuesto de fórmula:



10 con una fuente de ión cianuro en un medio fuertemente ácido,
para producir un compuesto intermedio seleccionado entre el
grupo formado por



20 3. Un procedimiento según las reivindicaciones
1 y 2, que consiste en poner en contacto un compuesto de
fórmula:



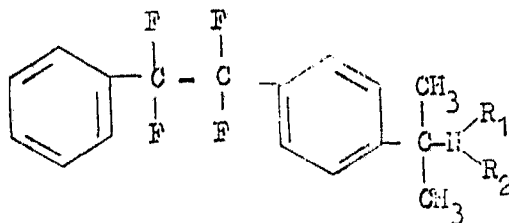
387919

16 JUN 1953



1 con una mezcla de cianuro de hidrógeno o un nitrilo alifá-
 tico inferior y ácido sulfúrico, para producir un compuesto
 de fórmula

5

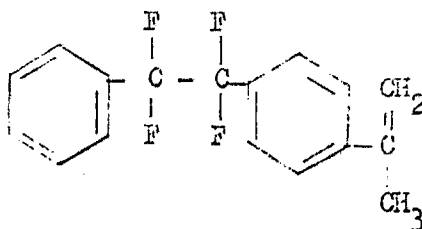


donde R_1 y R_2 son hidrógeno.

10

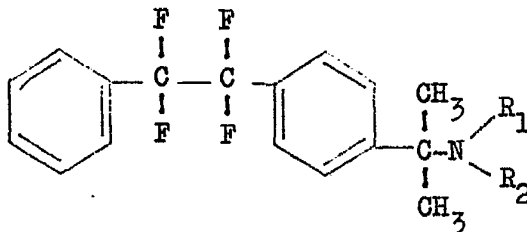
4. Un procedimiento según las reivindicaciones 1
 y 2, que consiste en poner en contacto un compuesto de fór-
 mula

15



con una mezcla de cianuro de hidrógeno o un nitrilo alifáti-
 co inferior y ácido sulfúrico, para producir un compuesto
 de fórmula

20



25

387919



1 donde R_1 y R_2 son hidrógeno.

5. Se reivindica por último como objeto sobre
el que ha de recaer la patente de invención que se solici-
ta: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE BENCILAMINAS
5 SUSTITUIDAS.

Todo conforme queda descrito y reivindicado en
la presente memoria descriptiva que consta de setenta y
cinco páginas mecanografiadas.

Madrid, 3 febrero 1.971

10

BERNARDO UNGRIA

p.p.

A handwritten signature in dark ink, appearing to be "B. Ungria".

15

20

25

A handwritten signature in dark ink, appearing to be "B. Ungria".