



387920

387920

SECCION TECNICA	
CLASIFICACION I. P. C.	
CLASE	e 07 A 61
SUBCLASE	E K

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de una

PATENTE DE INVENCION

Solicitante: MERCK & CO., INC.

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

Enunciado: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE BENCILAMINAS SUSTITUIDAS.

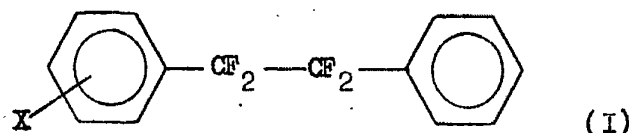
MGS.-

POOR  
QUALITY

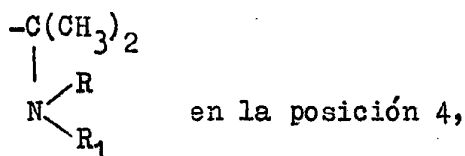
387920



1 Esta invención se refiere a un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula:



donde X es  $-\text{CH}_2\text{N} \begin{matrix} \text{R} \\ \text{R}_1 \end{matrix}$  en la posición 2 o



donde R y R<sub>1</sub> pueden ser hidrógeno o alquilo inferior cada uno de ellos.

15 Los compuestos de 2'-fenil-1',1',2',2'-tetrafluoretilbencilamina preparados por el procedimiento de esta invención son útiles en el tratamiento o prevención de la arritmia cardiaca. Para este fin estos compuestos pueden ser administrados a un huésped en dosis comprendidas aproximadamente entre 1 mg y 100 mg/kg al día.

20 De acuerdo con esta invención, se ha descubierto que los compuestos de Fórmula I pueden ser preparados por un procedimiento en el que se forma el puente de tetrafluoretileno como última etapa en la preparación de estos compuestos.

25 Son ilustrativos de este procedimiento para la preparación de estos compuestos los siguientes procesos:

387920

-3



- 1                    1) Se convierte un tolueno sustituido en un 1,2-  
difenil-1,1,2,2-tetracloroetano sustituido y después en  
el compuesto 1,1,2,2-tetrafluorado por reacción con un  
5                    fluoruro metálico como fluoruro de antimonio o fluoruro  
mercúrico en fluoruro de hidrógeno anhidro;
- 2) Se convierte un estilbena sustituido en el di-  
cloruro, se somete a mono-deshidrocloración y fluoración  
por ciclos hasta que se obtiene el tetrafluoruro;
- 3) Se condensa un trifluorestireno sustituido con  
10                    una segunda porción arilo para formar un difluorestilbena,  
que después es fluorado para producir el compuesto desea-  
do;
- 4) Un 1,1-difluor-2,2-difeniletileno sustituido  
es fluorado con transposición; y
- 15                    5) Un 1,2-difeniletano sustituido es fluorado me-  
diante flúoroxitrifluormetano en fluoruro de hidrógeno lí-  
quido, a baja temperatura y bajo radiación ultravioleta,  
conduciendo directamente al compuesto objeto de esta inven-  
ción.
- 20                    Los procedimientos antes mencionados serán descri-  
tos ahora con detalle.
- En el primero de estos procedimientos, el tolueno  
sustituido puede ser obtenido por dos métodos posibles:
- A. Se convierte 4-isopropilacetofenona en 1-cloro-  
25                    1-cumiletileno por reacción con pentacloruro de fósforo.

387920



1 Este compuesto es aminado a p-(1-clorovinil)- $\alpha,\alpha$ -dime-  
tilbencilamina con tricloruro de nitrógeno, catalizado  
con cloruro de aluminio anhidro y bromuro de terc-butilo.  
5 Por deshidrohalogenación con hidróxido potásico etanóli-  
co se obtiene 4-etinil- $\alpha,\alpha$ -dimetilbencilamina que es con-  
vertida en el derivado de cobre y condensada con yodoben-  
ceno en piridina seca a reflujo para producir 4-( $\alpha$ -amino-  
isopropil)tolano. El 2-( $\alpha$ -aminometil)tolano puede ser pre-  
parado de la misma forma utilizando los materiales de par-  
10 tida apropiados.

B. La  $\alpha,\alpha$ -diethylbencilamina es trifluoracilada  
y convertida en el derivado 4-nitro. Este compuesto es re-  
ducido a la amina y transformado en el derivado 4-yodado  
por formación de yoduro de diazonio. Por desacilación y  
15 condensación con fenilacetiluro de cobre se obtiene 4-( $\alpha$ -  
aminoisopropil)tolano. La 2-yodobencilamina puede hacerse  
reaccionar en la forma descrita para dar 2-( $\alpha$ -aminometil)-  
tolano.

A partir de este punto, el aminotolano en forma  
20 de hidrocioruro es clorado a temperatura baja en cloroformo  
para formar el tetracioruro y después convertido en el  
tetrafluoruro en la forma antes indicada.

El estilbena sustituido que se utiliza en el se-  
gundo de los procedimientos antes descritos puede ser ob-  
25 tenido por dos procedimientos alternativos:

387920



1           A. Se somete N-trifluoracetil- $\alpha$ , $\alpha$ -dimetilbencil-  
amina a clorometilación con trioximetileno y ácido clor-  
hídrico. El cloruro de 4-( $\alpha$ -trifluoracetamidoisopropil)-  
bencilo resultante es convertido en la 4-( $\alpha$ -trifluorace-  
5       tamidoisopropil)bencilidentrifenilfosfina por el procedi-  
miento convencional de Wittig y condensado con benzaldehi-  
do, dando así 4-(trifluoracetamidoisopropil)estilbeno [o 2-  
(trifluoracetamidometil)estilbeno cuando se utiliza 2-clo-  
rometilbencilamina como material de partida].

10           B. Se oxida cloruro de 4-( $\alpha$ -trifluoracetamidoiso-  
propil)bencilo a 4-( $\alpha$ -trifluoracetamidoisopropil)benzal-  
dehído por ebullición con solución de nitrato de cobre. El  
aldehído es condensado después con bencilidentrifenilfos-  
fina en la forma antes descrita para dar el mismo estil-  
15       beno. En este procedimiento se obtienen 2-(trifluoraceta-  
midometil)estilbeno cuando el material de partida es clo-  
ruro de 2-( $\alpha$ -trifluoracetamidometil)bencilo.

20           A partir de este punto, el estilbeno es clorado  
al dicloruro y deshidroclorado calentándolo en quinoleína  
para dar una mezcla de  $\alpha$ - y  $\alpha'$ -cloro-4-(trifluoracetamido-  
isopropil)estilbenos o los  $\alpha$ , $\alpha'$ -cloro-2-(trifluoracetamido  
25       metil)estilbenos. La mezcla es fluorada con dióxido de plomo  
en fluoruro de hidrógeno anhidro dando una mezcla de  
difeniletanos clorodifluorados y una vez más es deshidro-  
clorada a  $\alpha$ , $\alpha'$ -difluor-4-trifluoracetamidoisopropilestil-  
beno o  $\alpha$ , $\alpha'$ -difluor-2-trifluoracetamidometilestilbeno.

387920



1971

1 A continuación se separa el grupo acilo por hidrólisis y  
la fluoración final se realiza en la forma antes descri-  
ta.

5 El 1,2-difluorestilbena sustituido que es utili-  
zado en el tercero de los procedimientos mencionados puede  
ser preparado por dos caminos diferentes:

10 A. Se convierte yodocumeno en 4-cumil-litio en  
tetrahidrofurano seco en la forma habitual y el derivado  
metálico se hace reaccionar con yoduro cuproso en tetra-  
hidrofurano para dar 4-cumilcobre. El reactivo se trata  
después con yoduro de trifluorvinilo, formando  $\alpha,\beta,\beta$ -tri-  
fluor-4-isopropilestireno. Por reacción de este compuesto  
con fenil-litio se obtiene  $\alpha,\alpha'$ -difluor-4-isopropilestil-  
bena. Cuando se utiliza 2-yodotolueno como material de par-  
tida en este proceso, se obtiene  $\alpha,\alpha$ -difluor-2-metilestil-  
bena.

15 B. Alternativamente, se prepara fenilcobre a par-  
tir de fenil-litio en la forma antes indicada y se conden-  
sa con yoduro de trifluorvinilo para dar  $\alpha,\beta,\beta$ -trifluor-  
estireno. La síntesis del estilbena es completada después  
por este camino a través de la reacción con 4-cumil-litio.  
20 Debe explicarse que la primera utilización de los compues-  
tos de arilcobre en la secuencia de reacción tiene por ob-  
jeto evitar la sobrerreacción a estilbena, como puede ocu-  
rrir con los aril-litios. Cuando se utiliza en este proce-  
25 dimiento 2-tolil-litio, se obtiene el 2-aminometilestilbe-

387920



1971

1 no.

En este punto, se realiza la fluoración final en la forma antes descrita para dar el producto deseado.

5 El 1,1-difluor-difeniletileno 2,2-sustituído, el intermediario clave que se utiliza en el cuarto de los procedimientos antes descritos, también puede ser preparado por uno cualquiera de dos métodos distintos:

10 A. Se condensa N-trifluoracetil- $\alpha$ , $\alpha$ -dimetilbenzilamina con cloruro de benzoilo, en presencia de cloruro de aluminio anhidro, para dar 4-(trifluoracetamidoisopropil)benzofenona. La difluormetilentrifenilfosfina se prepara por descomposición térmica de trifluoracetato de trimetilestaño en presencia de yoduro sódico y trienilfosfina. El reactivo de Wittig se condensa con la benzofenona sustituida para dar 1,1-difluor-2-fenil-2-( $\alpha$ -trifluoracetamidocumil)etileno.

15 B. Se oxida 4-( $\alpha$ -trifluoracetamidoisopropil) o 2-( $\alpha$ -trifluoracetamidometil)-benzaldehido al ácido benzoi-co correspondiente con óxido de plata y el ácido se convierte en el cloruro de benzoilo con cloruro de tionilo. El producto se condensa con benceno por el método de Friedel-Craft, seguido de conversión al mismo difluor-diariletileno, en la forma antes descrita.

20 En este punto, el etileno es desacilado y fluorado en fluoruro de hidrógeno anhidro por adición de dióxido

387920



1 de plomo, conduciendo al producto deseado mediante una  
transposición simultánea.

5 De acuerdo con el quinto de los procedimientos men-  
cionados, los compuestos de Fórmula I pueden ser prepara-  
dos por fluoración de varios compuestos orgánicos median-  
te  $CF_3OF$  y compuestos afines, incluidos desde el amino-  
tolano al tetrafluoruro. Para utilizar este proceso, el  
4-( $\alpha$ -trifluoracetamidoisopropil- o 2-( $\alpha$ -trifluoracetamido-  
10 metil)-estilbeno es hidrogenado en presencia de cataliza-  
dor de platino y el difeniletano sustituido es desacilado  
calentándolo con solución de carbonato sódico. El produc-  
to se disuelve en fluoruro de hidrógeno líquido, se en-  
fría entre  $-78^\circ$  y  $-80^\circ C$  y se trata con fluoroxitrifluor-  
metano gaseoso bajo irradiación ultravioleta hasta que una  
15 muestra presenta una acumulación máxima del producto de-  
seado.

Otro método de preparación de 4-(2'-fenil-1',1',2',2'-  
20 tetrafluoretil)- $\alpha,\alpha$ -dimetilbencilamina y 2-(2'-fenil-  
1',1',2',2'-tetrafluoretil)bencilamina, en el que los yo-  
duros apropiados reaccionan con cobre en un disolvente apró-  
tico polar para dar un buen rendimiento de los compuestos  
de bencilamina, es el mostrado en el siguiente diagrama de  
flujo. La presencia de la funcionalidad aminoalquilo no com-  
plica las reacciones que están indicadas allí. La síntesis  
25 es posible en presencia de sustituyentes sobre el yoduro

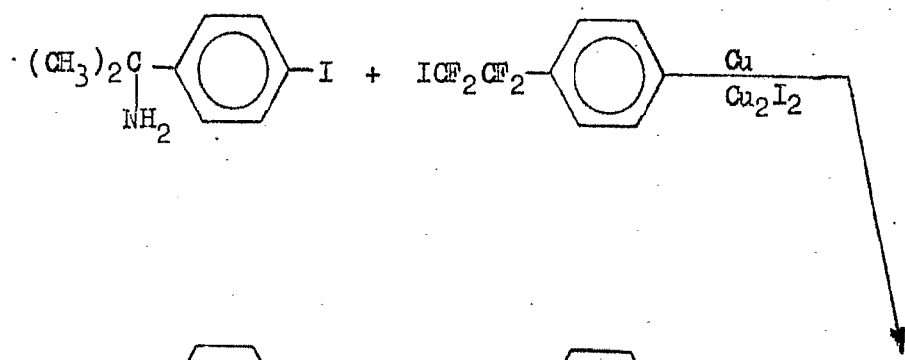
387920



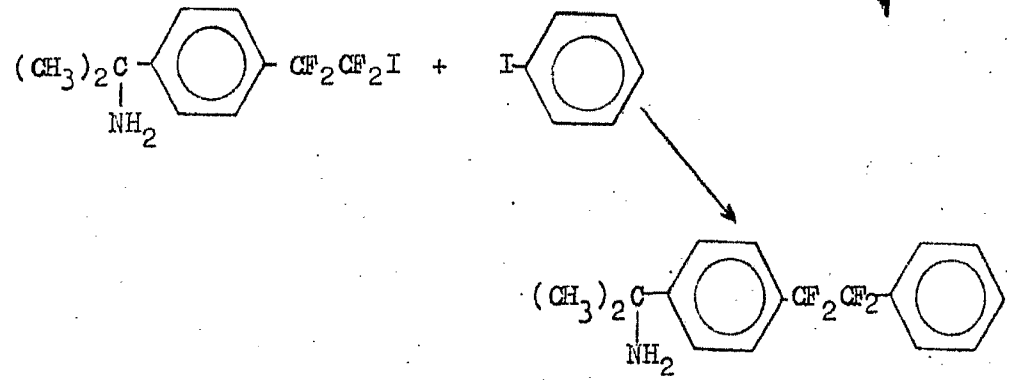
3 FEB 1974

1       tales como -Cl, -Br, -SR, -OH, -OR, -O<sub>2</sub>C, -SO<sub>3</sub>R, donde  
R es alquilo inferior, que más tarde son separados de la  
molécula para dar la bencilamina deseada.

5

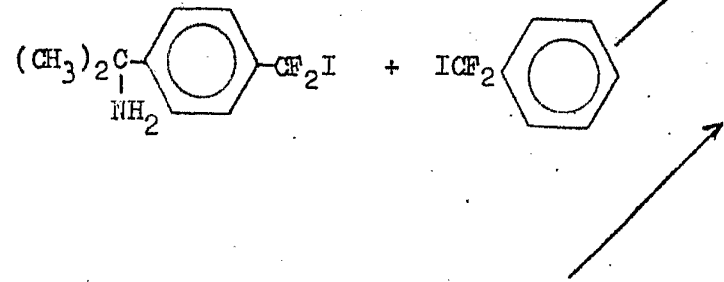


10

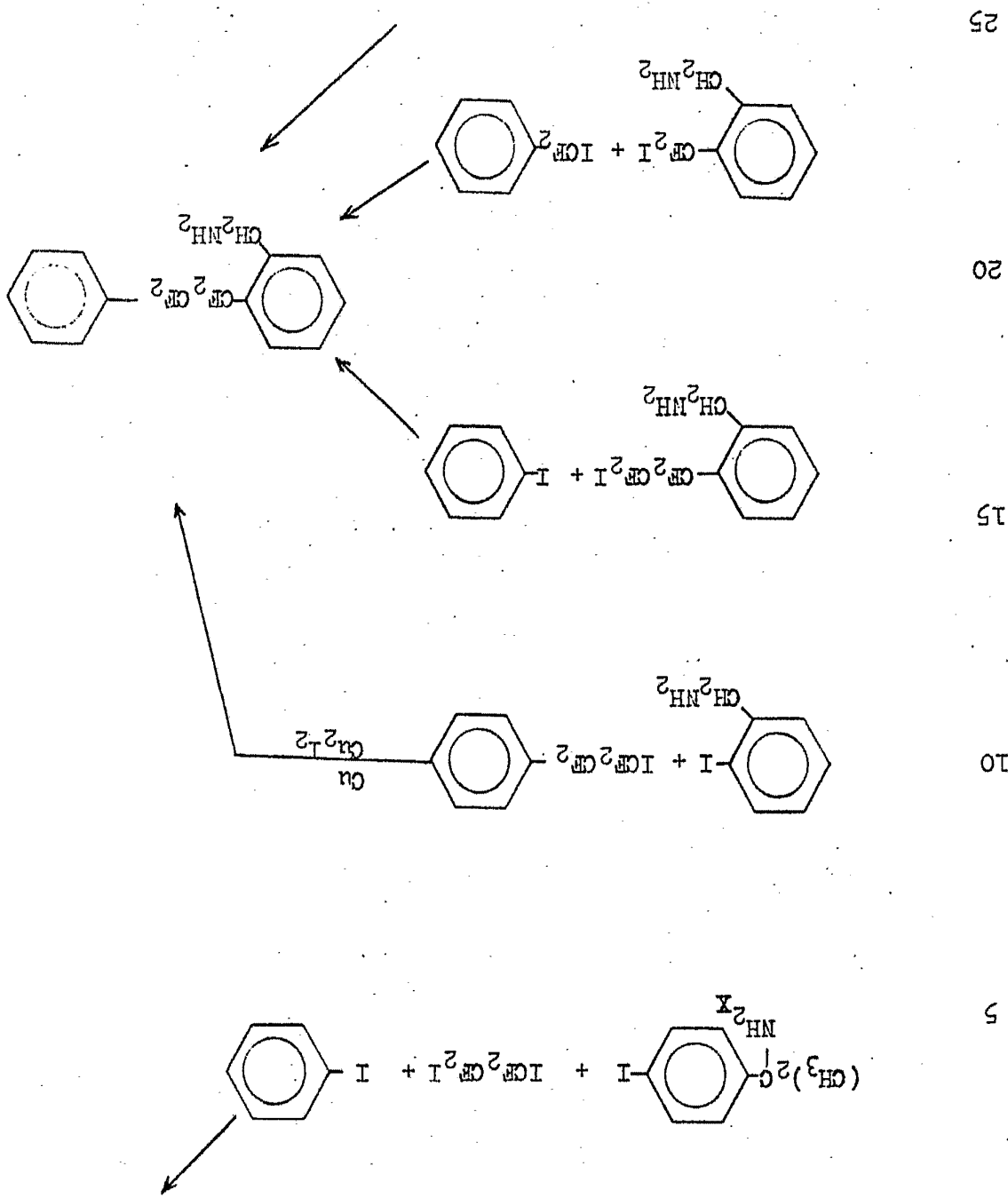


15

20



25



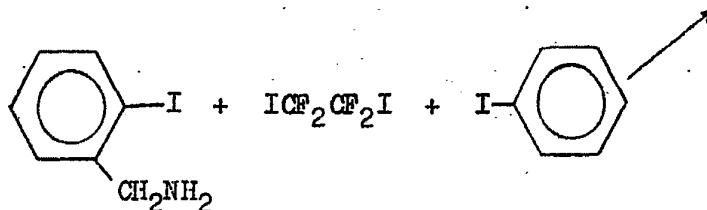
387920

387920



1971

1



5

Todavía otro método de preparación de 4-(2',2'-fenil-1',1',2',2'-tetrafluoretil)- $\alpha,\alpha$ -dimetilbencilamina y 2-(2'-fenil-1',1',2',2'-tetrafluoretil)bencilamina consiste en preparar la amina secundaria correspondiente por el método habitual y desalquilar por reacción con bromuro de cianógeno o un clorocarbonato de alquilo, seguido de hidrólisis a la amina secundaria.

Si se desea preparar los derivados amino secundarios y terciarios de los compuestos antes mencionados, pueden seguirse varios procedimientos alternativos. Por ejemplo, la 4-(2',2'-fenil-1',1',2',2'-tetrafluoretil)- $\alpha,\alpha$ -dimetilbencilamina o la 2-(2'-fenil-1',1',2',2'-tetrafluoretil)-bencilamina pueden ser alquiladas para formar la amina terciaria correspondiente. Este compuesto puede ser desalquilado después para formar la amina secundaria correspondiente. Las aminas secundarias y terciarias también pueden ser preparadas por procesos de alquilación y desalquilación en cualquier fase de las síntesis antes mencionadas para la preparación de 4-(2',2'-fenil-1',1',2',2'-tetrafluoretil)- $\alpha,\alpha$ '-dimetilbencilamina o 2-(2'-fenil-1',1',2',2'-tetra-

25

387920



1971

1 fluoretil)bencilamina.

Los siguientes ejemplos se dan con fines ilustrativos pero no limitativos:

EJEMPLO 1

5 4-(2'-Fenil-1',1',2',2'-tetrafluoretil)- $\alpha$ , $\alpha$ -dimetilbencil-  
amina

A. 1-Cloro-1-p-cumiletileno

Se añaden gradualmente 162 g (1,0 moles) de 4-isopropilacetofenona a una suspensión fría y fuertemente agitada de 208 g (1,0 moles) de pentacloruro de fósforo en 1500 ml de hexano. Cuando cesa el desprendimiento de cloruro de hidrógeno, la mezcla de reacción se deja caer lentamente sobre una mezcla de 2 kg de hielo y agua, con agitación. Se separa la capa orgánica, se lava tres veces con agua, después con solución de bicarbonato sódico hasta neutralidad y una vez más con agua. La solución hexánica se seca sobre sulfato magnésico anhidro, se separa el hexano por destilación a presión reducida y se recupera 1-cloro-1-cumiletileno puro por fraccionamiento a 1 mm de presión.

20 B. p-(1-Clorovinil)- $\alpha$ , $\alpha$ -dimetilbencilamina

En un matraz de tres bocas, de 1 litro de capacidad, provisto de agitador, embudo de decantación y termómetro, se introducen 90,3 g (0,5 moles) de 1-cloro-1-p-cumiletileno y se añaden 200 ml de cloruro de metileno anhidro. El matraz se coloca en un baño frío y se agita hasta

387920



1971

1 que la temperatura ha descendido a 0°; en este punto se  
agregan 13,3 g (0,10 moles) de cloruro de aluminio anhi-  
dro, seguido de 2 g (0,015 g) de bromuro de terc-butilo.  
Se introduce una solución de 0,5 moles de tricloruro de  
5 nitrógeno en unos 150 ml de cloruro de metileno, desde el  
embudo, por debajo de la superficie de la mezcla agitada  
durante un periodo de 45-60 minutos. Una vez completado el  
proceso, la mezcla se vierte sobre agua de hielo agitada,  
que después se hace fuertemente alcalina con hidróxido só-  
10 dico. Se separa la capa de cloruro de metileno y la fase  
acuosa se extrae dos veces con 100 ml de cloruro de etile-  
no. El extracto se agita ahora con 100 ml de ácido clorhí-  
drico 2,5 N. De la fase de disolvente se recupera el 1-clo-  
ro-1-p-cumiletileno que no ha reaccionado por destilación  
15 fraccionada; la fase acuosa se hace de nuevo fuertemente  
alcalina y la amina se recupera por extracción y destila-  
ción a vacío. La operación se repite hasta que se dispone  
de material suficiente.

C. 4-Etínil- $\alpha,\alpha$ -dimetilbencilamina

20 A una solución de 8 g (0,14 moles) de hidróxido po-  
tásico en 100 ml de etanol absoluto se añaden 19,6 g (0,1  
moles) del producto de la Etapa B y se calienta a reflujo  
durante 24 horas. Después se vierte sobre agua de hielo y  
el material orgánico se extrae con benceno. El extracto se  
25 lava con ácido clorhídrico 2,5 N y agua y después se seca

387920



1971

1 sobre sulfato sódico. Por destilación a presión reducida se obtiene el acetileno puro.

D. 4-Etínil- $\alpha,\alpha$ -dimetilbencilamina cuprosa

5 Se prepara una solución de yoduro diamino-cuproso haciendo pasar amoniaco por una suspensión exenta de aire de 9,5 g (0,05 moles) de yoduro cuproso en agua. Al complejo de cobre se añaden, con agitación, 8,0 g (0,05 moles) del producto de la Etapa C disuelto en 100 ml de tetrahidrofurano y el precipitado amarillo de 4-etínil- $\alpha,\alpha$ -  
10 dimetilbencilamina cuprosa se filtra y se seca bajo corriente de nitrógeno a 50°C.

E. 4-( $\alpha$ -aminoisopropil)tolano

15 A una solución de 8,2 g (0,04 moles) de yodobenceno en 100 ml de piridina anhidra se añaden 8,9 g (0,04 moles) del producto de la Etapa D. La mezcla se refluje bajo nitrógeno seco durante 10 horas y después se vierte en 300 ml de agua. La piridina se separa en forma de azeótropo acuoso por destilación a través de una columna y el residuo del matraz se extrae con cloroformo conteniendo ácido acético suficiente para destruir cualquier complejo azul  
20 de cobre-amina. Por decoloración con carbón y recristalización en metanol en presencia de hidróxido sódico suficiente para mantener la alcalinidad, se obtiene 4-( $\alpha$ -aminoisopropil)tolano puro.

F. Hidrocloruro de (2-fenil-1,1,2,2-tetracloroetil)- $\alpha,\alpha$ -dimetilbencilamina

25 Se disuelven 7,06 g (0,03 moles) del producto de

387920



1971

1 la Etapa E en 50 ml de cloroformo, se enfría a 0°C y se  
hace pasar cloruro de hidrógeno seco hasta que se en-  
cuentra presente un exceso. Después la temperatura se re-  
duce a -20°C y se pasa cloro seco hasta ligero exceso. Es-  
5 te exceso es expulsado mediante una corriente de nitró-  
geno. Después se separa el cloroformo bajo presión redu-  
cida y el producto algo céreo se transfiere a un matraz  
de polietileno con tetracloroetileno seco reciente.

10 G. 4-(2'-Fenil-1',1',2',2'-tetrafluoretil)- $\alpha$ , $\alpha$ -dimetil-  
bencilamina

El producto de la Etapa F se trata con 7,5 g (ex-  
ceso) de óxido mercúrico y, mientras se mantiene la tempe-  
ratura a 15-20°C, la mezcla se agita mientras se hace pa-  
sar por la misma fluoruro de hidrógeno anhidro durante 16  
15 horas. Transcurrido este tiempo, la mezcla se vierte en  
agua, se alcaliniza con hidróxido sódico y el precipitado  
se separa por filtración, se seca y se extrae con benceno.  
Por recristalización se obtiene 4-(2'-fenil-1',1',2',2'-  
tetrafluoretil)- $\alpha$ , $\alpha$ -dimetilbencilamina.

20 EJEMPLO 2

4-(2'-Fenil-1',1',2',2'-tetrafluoretil)- $\alpha$ , $\alpha$ -dimetilbencil-  
amina

A. N-Trifluoracetil- $\alpha$ , $\alpha$ -dimetilbencilamina

25 Se disuelven 67,6 g (0,5 moles) de  $\alpha$ , $\alpha$ -dimetil-  
bencilamina en 200 ml de benceno seco y, con enfriamiento,

387920



1 se añaden gota a gota 89,1 g (0,5 moles) de anhídrido tri-  
fluoracético. Cuando cesa el desprendimiento de calor, la  
mezcla se apaga con hielo y la capa bencénica se lava con  
5 solución de bicarbonato sódico y agua, después se seca y  
se evapora hasta cristalización.

B. 4-Nitro-N-trifluoracetil- $\alpha,\alpha$ -dimetilbencilamina

A 340 g (5 moles) de ácido nítrico fumante a  $-20^{\circ}\text{C}$   
se añaden 92,4 g (0,4 moles) del producto de la Etapa A,  
con intensa agitación. Después de haber introducido la to-  
10 talidad de la amina acilada, la mezcla se agita durante  
30 minutos más, se vierte sobre agua de hielo y se alcali-  
niza débilmente con amoníaco. El precipitado cristalino  
del derivado 4-nitro es recristalizado en etanol acuoso.

C. 4-Amino-N-trifluoracetil- $\alpha,\alpha$ -dimetilbencilamina

15 Se disuelven 82,9 g (0,3 moles) del producto de  
la Etapa B en 1 litro de diglina acuosa al 50 % y se aña-  
den 800 g de hidrosulfito sódico, con agitación. Cuando la  
mezcla se vuelve incolora, se extrae repetidas veces con  
benceno. El extracto bencénico se lava con agua y después  
20 con ácido clorhídrico 2,5 N (alrededor de 200 ml). El de-  
rivado 4-amino es precipitado con bicarbonato sódico y re-  
cristalizado en etanol.

D. 4-Yodo-N-trifluoracetil- $\alpha,\alpha$ -dimetilbencilamina

25 Se disuelven 74,2 g (0,2 moles) del producto de  
la Etapa C en 100 ml de ácido clorhídrico concentrado;

387920



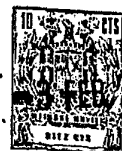
1 200 g de hielo y 100 ml de agua. Cuando la temperatura ha  
descendido por debajo de 5°C, se añade gota a gota, con agi-  
tación, una solución de 14,5 g (exceso) de nitrito sódico.  
Cuando existe un exceso de ácido nitroso, se interrumpe la  
5 adición de nitrito y el exceso se destruye con ácido sul-  
fámico. A continuación se añade una solución que contiene  
23,3 g de yoduro potásico (ligero exceso), con agitación y  
la mezcla se deja en reposo durante la noche a la tempera-  
tura ambiente. Después la suspensión se agita con 300 ml  
10 de benceno, se separa la capa bencénica, se lava con agua,  
se seca, se decolora con carbón activo y se concentra has-  
ta cristalización, dando 4-yodo-N-trifluoracetil- $\alpha,\alpha$ -dime-  
tilbencilamina pura.

E. 4-Yodo- $\alpha,\alpha$ -dimetilbencilamina

15 Se disuelven 35,7 g (0,1 moles) del producto de la  
Etapa D en 200 ml de etanol y se trata con una solución de  
20 g de carbonato sódico en 100 ml de agua. La suspensión  
se calienta en el cono de vapor con agitación hasta que una  
muestra es completamente soluble en ácido clorhídrico di-  
20 luído. Después se ajusta el pH a 14 aproximadamente y la  
suspensión se destila a vapor en corriente de nitrógeno.  
Por extracción del destilado oleoso con benceno y bidesti-  
lación bajo presión reducida se obtiene 4-yodo- $\alpha,\alpha$ -dimetil-  
bencilamina pura.

25

387920



1971

1 F. 4-( $\alpha$ -Aminoisopropil)toleno

Se hacen reaccionar 13,2 g (0,08 moles) de fenil-acetiluro de cobre, preparado de forma similar a la del Ejemplo 1, Etapa D, con 20,9 g (0,08 moles) de 4-yodo- $\alpha,\alpha$ -dimetilbencilamina en piridina, como en el Ejemplo 1, Etapa E.

5 G. Hidrocloruro de (2-fenil-1,1,2,2-tetracloroetil)- $\alpha,\alpha$ -dimetilbencilamina

Se disuelven 7,06 g (0,03 moles) del producto de la Etapa F en 50 ml de cloroformo, se enfría a 0°C y se hace pasar cloruro de hidrógeno seco hasta que aparece un exceso. La temperatura se reduce después a -20°C y se pasa cloro seco hasta ligero exceso. Este exceso se expulsa mediante una corriente de nitrógeno. Después se separa el cloroformo bajo presión reducida y el producto algo céreo se transfiere a un matraz de polistileno con tetracloro-etileno seco reciente.

15 H. 4-(2'-Fenil-1',1',2',2'-tetrafluoretil)- $\alpha,\alpha$ -di-etilbencilamina

20 El producto de la Etapa G se trata con 7,5 g (exceso) de óxido mercuríco y, mientras se mantiene la temperatura a 15-20°C, la mezcla se agita mientras se hace pasar por la misma fluoruro de hidrógeno anhidro durante 16 horas. Transcurrido este tiempo, la mezcla se vierte en agua, se alcaliniza con hidróxido sódico y el precipitado

25

387920



1 se separa por filtración, se seca y se extrae con benceno.  
Por recristalización se obtiene 4-(2'-fenil-1',1',2',2'-  
tetrafluoretil)- $\alpha,\alpha$ -dimetilbencilamina pura.

EJEMPLO 3

5 4-(2'-Fenil-1',1',2',2'-tetrafluoretil)- $\alpha,\alpha$ -dimetilbencil-  
amina

A. Cloruro de 4-( $\alpha$ -trifluoracetamidoisopropil)bencilo

Se disuelven 231 g (1 mol) de N-trifluoracetil-  
 $\alpha,\alpha$ -dimetilbencilamina, preparada como en el Ejemplo 2,  
10 Etapa A, en 1 litro de ácido trifluoracético y se añaden  
15 g de paraformaldehído. La mezcla se enfría a 0°C mien-  
tras se pasa a través de la misma cloruro de hidrógeno ga-  
seoso. Cuando se ha consumido el formaldehído, indicado por  
un ensayo de manchas sobre placa de gel de sílice con li-  
15 cor de Fehling, se añade una segunda porción de 15 g de  
paraformaldehído y se deja que la reacción llegue a com-  
pletarse. El ácido trifluor-acético se evapora a presión  
reducida y el residuo se apaga en 1 litro de agua de hielo.  
El producto sólido se filtra, se seca y se recristaliza en  
20 cloruro de metileno.

B. Cloruro de 4-( $\alpha$ -trifluoracetamidoisopropil)bencil-tri-  
fenilfosfonio

Se disuelven 139,8 g (0,5 moles) del producto de  
la Etapa A y 132 g de trifenilfosfina en 1 litro de bence-  
25 no y se calienta a suave reflujo en el cono de vapor, con

387920



1971

1 agitación. Durante un periodo de 4-5 horas se separan cristales de la sal de fosfonio cuaternaria. Cuando ya no se acumula más sólido, se filtra la sal de fosfonio, se seca, se pesa y se utiliza en la siguiente etapa.

5 C. 4-( $\alpha$ -Trifluoracetamidoisopropil)estilbena

El producto de la Etapa B se agrega bajo nitrógeno seco a una cantidad exactamente equivalente de metilsulfonilmeturo sódico (reactivo de Corey) en 500 ml de dimetilsulfóxido anhidro (preparado en la forma habitual a partir de hidruro sódico en dimetilsulfóxido). Cuando cesa la separación de cloruro sódico, se agrega la cantidad calculada de benzaldehído puro y la mezcla se deja en reposo hasta que desaparece el color naranja del iluro intermedio. La mezcla de reacción se separa por filtración del cloruro sódico y se concentra en un evaporador rotatorio hasta formar un residuo no volátil. El sólido se recoge en tetrahidrofurano y se lleva a cristalización mediante adición de agua y raspado de las paredes de la vasija.

15 D. Dicloruro de 4-( $\alpha$ -trifluoracetamidoisopropil)estilbena

20 Se disuelven 66,7 g (0,2 moles) del producto de la Etapa C en 500 ml de cloruro de metileno, se enfría a  $-20^{\circ}\text{C}$  y se somete a cloración hasta que se encuentra presente un pequeño exceso permanente. Este exceso se purga con nitrógeno y el disolvente se separa en un evaporador rotatorio dejando un residuo céreo de isómeros treo y

25

387920



1971

1 eritro de dicloruro de 4-( $\alpha$ -trifluoracetamidoisopropil)-  
estilbeno.

E. Mezcla de  $\alpha$ - y  $\alpha'$ -cloro-4-( $\alpha''$ -trifluoracetamidoisopro-  
pil)estilbenos

5 Se disuelven 40,4 g (0,1 moles) del producto de la  
Etapa D en 700 ml de quinoleína anhidra pura y se calien-  
ta a 150° bajo nitrógeno hasta que una muestra da un valor  
máximo de cloruro en ácido metanosulfónico. La mezcla de  
reacción se enfría después y se vierte sobre 1 litro de  
10 ácido clorhídrico 6 N. La goma precipitada se enfría has-  
ta que endurece y después se filtra y se lava con agua.  
El producto seco se disuelve en hexano y se clarifica de  
las impurezas coloreadas por cromatografía sobre gel de sí-  
lice. Se utiliza en la siguiente etapa.

15 F. Mezcla de  $\alpha$ -cloro- $\alpha,\alpha'$ -difluor- y  $\alpha'$ -cloro- $\alpha,\alpha'$ -difluor-  
4-(trifluoracetamidoisopropil)difeniletanos

20 Se muelen 22,1 g (0,06 moles) del producto de la  
Etapa E con 29 g de dióxido de plomo seco. La mezcla se  
agrega gradualmente sobre 300 ml de fluoruro de hidrógeno  
líquido anhidro, a 0°C, con buena agitación. Cuando cesa  
el desprendimiento de calor, se evapora el fluoruro de hi-  
drógeno, se lava el residuo con agua y se seca. El produc-  
to se extrae con benceno y los compuestos deseados se sepa-  
ran de las impurezas por cromatografía en gel de sílice.

25

387920



1        G.  $\alpha, \alpha'$ -Difluor-4-(aminoisopropil)etilbena

5        Se mezclan 8,12 g (0,02 moles) del producto de la Etapa F con 25 ml de trimetilamina líquida, en una bomba tubular, y se deja en reposo a la temperatura ambiente durante 4 días. Después se abre el tubo, se evapora el exceso de trimetilamina y el cloruro de amonio cuaternario se disuelve en agua y se trata con óxido de plata recién preparado, en luz difusa, hasta que se encuentra presente un ligero exceso de óxido de plata. La materia insoluble se separa por filtración y la plata soluble residual se reduce calentando con una pequeña cantidad de hidrazina. Después de haber eliminado esta última, la solución se evapora hasta formar un jarabe y se calienta a 100°C hasta que se ha expulsado toda la trimetilamina. La cera sólida residual se convierte en la sal hidrocioruro y el producto deseado se separa de las impurezas por electroforesis preparativa.

10

15

20       H. 4-(2'-Fenil-1',1',2',2'-tetrafluoretil)- $\alpha, \alpha'$ -dimetilbencilamina

25       El producto de la Etapa G se somete a fluoración como en la Etapa F, completando así la síntesis y recuperándose el compuesto en forma de su sal hidrofluoruro. Mediante paso a través de una resina cambiadora de ión o por otros métodos normales, la amina se convierte en sales farmacológicamente aceptables.

387920



3 FEB 1971

1

EJEMPLO 4

4-(2'-Fenil-1',1',2',2'-tetrafluoretil)- $\alpha$ , $\alpha$ -dietilbencil-  
amina

A. 4-( $\alpha$ -Trifluoracetamidoisopropil)benzaldehido

5

Se llevan a ebullición bajo nitrógeno 139,8 g (0,5 moles) de cloruro de 4-( $\alpha$ -trifluoracetamidoisopropil)bencilo, preparado como en el Ejemplo 3, Etapa A, con una solución de 170 g (0,57 moles) de hexahidrato de nitrato de cobre en 3 litros de agua, durante 24 horas. El aldehido crudo en suspensión se separa por filtración y se recristaliza para liberarlo de cualquier subproducto.

10

B. 4-( $\alpha$ -Trifluoracetamidoisopropil)estilbena

15

Se prepara bencilidientrifenilfosfina a partir de 0,5 moles de cloruro de bencilo y 0,5 moles de trifenilfosfina, en una forma similar a la descrita en el Ejemplo 3, Etapas B y C. Sobre el citado compuesto se añade la cantidad adecuada de 4-( $\alpha$ -trifluoracetamidoisopropil)benzaldehido, dando 4-( $\alpha$ -trifluoracetamidoisopropil)estilbena.

C. Dicloruro de 4-( $\alpha$ -trifluoracetamidoisopropil)estilbena

20

Se disuelven 66,7 g (0,2 moles) del producto de la Etapa B en 500 ml de cloruro de metileno, se enfría a  $-20^{\circ}\text{C}$  y se somete a cloración hasta que se encuentra presente un pequeño exceso permanente. Este exceso se purga con nitrógeno y el disolvente se separa en un evaporador rotatorio dando una cera residual de isómeros treo y eritro de dicloruro de 4-( $\alpha$ -trifluoracetamidoisopropil)estilbena.

25

387920



1 D. Mezcla de  $\alpha$ - y  $\alpha'$ -cloro-4-( $\alpha''$ -trifluoracetamidoisopropil)estilbena

5 Se disuelven 43,4 g (0,1 moles) del producto de la Etapa E en 700 ml de quinoleína anhidra pura y se calienta a 150° bajo nitrógeno hasta que una muestra da un valor máximo del contenido en cloruro en ácido metanosulfónico. La mezcla de reacción se enfría después y se vierte en 1 litro de ácido clorhídrico 6 N. La goma precipitada se enfría hasta que endurece y después se filtra y se lava con agua. El producto seco se disuelve en hexano y se clarifica de las impurezas coloreadas por cromatografía en gel de sílice. Se utiliza en la etapa siguiente.

10

E. Mezcla de  $\alpha$ -cloro- $\alpha, \alpha'$ -difluor- y  $\alpha'$ -cloro- $\alpha, \alpha'$ -difluor-4-(trifluoracetamidoisopropil)difeniletano

15

Se muelen 22,1 g (0,06 moles) del producto de la Etapa D con 29 g de dióxido de plomo seco. La mezcla se agrega gradualmente sobre 300 ml de fluoruro de hidrógeno líquido anhidro a 0°, con buena agitación. Cuando cesa el desprendimiento de calor, se evapora el fluoruro de hidrógeno, se lava el residuo con agua y se seca. El producto se extrae con benceno y los compuestos deseados se separan de las impurezas por cromatografía en gel de sílice.

20

F.  $\alpha, \alpha'$ -Difluor-4-(aminoisopropil)estilbena

25

Se mezclan 8,12 g (0,02 moles) del producto de la Etapa E con 25 ml de trimetilamina líquida en una bomba

387920



1 tubular y se dejan en reposo a la temperatura ambiente du-  
rante 4 días. Después se abre el tubo, se evapora el exce-  
so de trimetilamina y el cloruro de amonio cuaternario se  
5 disuelve en agua y se trata con óxido de plata recién pre-  
parado, a la luz difusa, hasta que se encuentra presente  
un ligero exceso de óxido de plata. La materia insoluble  
se separa por filtración y la plata soluble residual se re-  
duce calentando con una pequeña cantidad de hidrazina. Des-  
pués de haber separado esta última, la solución se evapora  
10 hasta formar un jarabe y se calienta a 100° hasta que se  
ha expulsado la totalidad de la trimetilamina. La cera só-  
lida residual se convierte en la sal hidrocioruro y el pro-  
ducto deseado se separa de las impurezas por electrofore-  
sis preparativa.

15 G. 4-(2'-Fenil-1',1',2',2'-tetrafluoretil)- $\alpha$ , $\alpha$ -dimetilben-  
cilamina

El producto de la Etapa F se somete a fluoración  
como en la Etapa E, completando así la síntesis y recupe-  
rando el compuesto en forma de su sal hidrofioruro. Ha-  
ciendo pasar por una resina cambiadora de ión o por otros  
20 métodos conocidos, la amina se convierte en sales farmaco-  
lógicamente aceptables.

EJEMPLO 5

4-(2'-Fenil-1',1',2',2'-tetrafluoretil)- $\alpha$ , $\alpha$ -dimetilbencil-  
amina

25 A. 4-Cumilcobre

Una solución de 123 g (0,5 moles) de 4-yodocumero

387920



1 en 200 ml de tetrahydrofurano anhidro exento de peróxido  
se agrega bajo argon, con agitación y enfriamiento, so-  
bre 7 g (1 átomo-gramo) de alambre de litio bajo 300 ml  
de tetrahydrofurano. Cuando solamente quedan algunos re-  
5 sídulos de litio, la solución se fuerza lentamente bajo  
una presión de argon hasta el interior de una suspensión  
agitada de 95,2 g (0,5 moles) de yoduro cuproso en 1000 ml  
de tetrahydrofurano anhidro y la mezcla se agita durante  
12 horas. La solución rojiza se utiliza en la siguiente  
10 etapa.

B.  $\alpha,\beta,\beta$ -Trifluor-4-isopropilestireno

Al contenido del matraz de la Etapa A, ahora pro-  
visto de un condensador de hielo seco (R) - metanol, se aña-  
den 104 g (0,5 moles) de yoduro de trifluorvinilo. La mez-  
15 cla agitada se calienta gradualmente a 55° y se deja per-  
manecer a dicha temperatura durante 5 horas, durante cuyo  
tiempo se separa yoduro cuproso. Cuando el ensayo de Gilman  
para organometálicos es negativo, la mezcla se trata con  
50 ml de agua, se filtran los sólidos y se destila a tra-  
vés de una columna. El residuo del matraz después de sepa-  
20 rar todo el tetrahydrofurano se fracciona finalmente a  
40 mm para dar  $\alpha,\beta,\beta$ -trifluor-4-isopropilestireno puro.

C.  $\alpha,\alpha'$ -Difluor-4-isopropilestilbeno

Se disuelven 40,2 g (0,2 moles) del producto de la  
25 Etapa B en 500 ml de hexano seco + 40 ml de éter etílico

387920



1 y, bajo argon, se añaden 200 ml de fenil-litio comercial  
1 M en hexano, a  $-10^{\circ}$  con agitación. Cuando el ensayo de  
Gilman resulta negativo, se separa por filtración el fluo-  
ruro de litio precipitado del producto, se evaporan los  
5 disolventes y se obtiene  $\alpha, \alpha'$ -difluor-4-isopropilestilbe-  
no puro por recristalización en una mezcla de alcohol iso-  
propílico y agua.

D.  $\alpha, \alpha'$ -Difluor-4-(aminoisopropil)estilbeno

Partiendo de 129,2 g (0,5 moles) de  $\alpha, \alpha'$ -difluor-  
10 4-isopropilestilbeno y procediendo como en el Ejemplo 1,  
Etapa B, se obtiene  $\alpha, \alpha'$ -difluor-4-(aminoisopropil)estil-  
beno, que se purifica en la forma descrita en el Ejemplo 3,  
Etapa G.

E. 4-(2'-Fenil-1',1',2',2'-tetrafluoretil)- $\alpha, \alpha$ -dimetilben-  
15 amilamina

Partiendo de 13,7 g (0,05 moles) de  $\alpha, \alpha'$ -difluor-  
4-(aminoisopropil)estilbeno y procediendo como en el Ejem-  
plo 3, Etapa F, se recupera el compuesto deseado en forma  
de sal hidrofluoruro.

EJEMPLO 6

20 4-(2'-Fenil-1',1',2',2'-tetrafluoretil)- $\alpha, \alpha$ -dimetilbencil-  
amina

A. Fenilcobre

En atmósfera de argon, con agitación y enfriamien-  
25 to, se añaden 102 g (0,5 moles) de yodobenceno en tetra-  
hidrofurano sobre 7 g (1 átomo-gramo) de alambre de litio

387920



1971

1           bajo 300 ml de tetrahidrofurano. Cuando solamente quedan  
unos residuos de litio, la solución se fuerza lentamente  
bajo presión de argon hasta el interior de una suspensión  
5           agitada de 95,2 g (0,5 moles) de yoduro cuproso en 1000 ml  
de tetrahidrofurano anhidro y la mezcla se agita durante  
12 horas. La solución rojiza se utiliza en la etapa si-  
guiente.

B.  $\alpha,\beta,\beta$ -Trifluorestireno

10           Al contenido del matraz de la Etapa A, ahora pro-  
visto de un condensador de hielo seco <sup>(R)</sup> - metanol, se aña-  
den 104 g (0,5 moles) de yoduro de trifluorvinilo. La mez-  
cla agitada se calienta gradualmente a 55° y se deja a esa  
temperatura durante 5 horas, durante cuyo tiempo se separa  
15           yoduro cuproso. Cuando el ensayo de Gilman para organome-  
tálicos resulta negativo, la mezcla se trata con 50 ml de  
agua, se separan los sólidos por filtración y se destila  
a través de una columna. El residuo del matraz, después de  
separar todo el tetrahidrofurano, se fracciona finalmente  
a 40 mm para dar  $\alpha,\beta,\beta$ -trifluorestireno puro.

20           C.  $\alpha,\alpha'$ -Difluor-4-isopropilestilbena

25           Se disuelven 31,6 g (0,2 moles) de  $\alpha,\beta,\beta$ -trifluor-  
estireno en 500 ml de hexano seco + 40 ml de éter etílico  
y, bajo argon, se añaden 200 ml de 4-cumil-litio comercial  
en hexano-éter, a -10° y con agitación. Cuando el ensayo  
de Gilman resulta negativo, el fluoruro de litio precipi-  
tado se separa por filtración del producto, se evaporan

387920



1971

1 los disolventes y se obtiene  $\alpha, \alpha'$ -difluor-4-isopropil-  
estilbeno puro por recristalización en una mezcla de al-  
cohol isopropílico y agua.

D. Dicloruro de 4-( $\alpha$ -trifluoracetamidoisopropil)estilbeno

5 Se disuelven 57,7 g (0,2 moles) del producto de  
la Etapa C en 500 ml de cloruro de metileno, enfriado a  
-20°, y se somete a cloración hasta que se encuentra pre-  
sente un pequeño exceso permanente. Este último se purga  
con nitrógeno y el disolvente se separa en un evaporador  
10 rotatorio dejando una cera residual de isómeros treo y  
eritro de dicloruro de 4-( $\alpha$ -trifluoracetamidoisopropil)-  
estilbeno.

E. Mezcla de  $\alpha$ - y  $\alpha'$ -cloro-4-( $\alpha''$ -trifluoracetamidoisopro-  
pil)estilbeno

15 Se disuelven 36,8 g (0,1 moles) del producto de  
la Etapa D en 700 ml de quinoleína anhidra pura y se ca-  
lienta a 150° bajo nitrógeno hasta que una muestra da un  
valor máximo del contenido en cloruro en ácido metanosul-  
fónico. Después la mezcla de reacción se enfría y se vier-  
20 té en 1 litro de ácido clorhídrico 6 N. La goma precipita-  
da se enfría hasta que endurece y después se filtra y se  
lava con agua. El producto seco se disuelve en hexano y  
se clarifica de las impurezas coloreadas por cromatogra-  
fía en gel de sílice. Se utiliza en la etapa siguiente.

25

387920



1971

1 F. Mezcla de  $\alpha$ -cloro- $\alpha,\alpha'$ -difluor- y  $\alpha'$ -cloro- $\alpha,\alpha'$ -difluor-4-(trifluoracetamidoisopropil)difeniletanos

5 Se muelen 22,1 g (0,06 moles) del producto de la Etapa E con 29 g de dióxido de plomo seco. La mezcla se introduce gradualmente en 300 ml de fluoruro de hidrógeno líquido anhidro, a 0°, con buena agitación. Cuando cesa el desprendimiento de calor, se evapora el fluoruro de hidrógeno, se lava el residuo con agua y se seca. El producto se extrae con benceno y los compuestos deseados se separan de las impurezas por cromatografía en gel de sílice.

10

G.  $\alpha,\alpha'$ -Difluor-4-( $\alpha''$ -aminoisopropil)estilbena

15 Se mezclan 8,12 g (0,02 moles) del producto de la Etapa F con 25 ml de trimetilamina líquida en una bomba tubular y se deja en reposo a la temperatura ambiente durante 4 días. Después se abre el tubo, se evapora el exceso de trimetilamina y el cloruro de amonio cuaternario se disuelve en agua y se trata con óxido de plata recién preparado, a la luz difusa, hasta que se encuentra presente un ligero exceso de óxido de plata. La materia insoluble se separa por filtración y la plata soluble residual se reduce calentando con una pequeña cantidad de hidrazina. Después de haber eliminado esta última, la solución se evapora hasta formar un jarabe y se calienta a 20 100° hasta que se ha expulsado la totalidad de la trime-

25

387920



1971

1           tilamina. La cera sólida residual se convierte en la sal  
          hidrocloruro y el producto deseado se separa de las im-  
          purezas por electroforesis preparativa.

5           H. 4-(2'-Fenil-1',1',2',2'-tetrafluoretil)- $\alpha,\alpha$ -dimetil-  
          bencilamina

          El producto de la Etapa G se somete a fluoración  
          como en la Etapa F, completando así la síntesis y recupe-  
          rando el compuesto en forma de sal hidrof fluoruro. Haciendo  
          pasar por una resina cambiadora de ión o por otros métodos  
10          conocidos, la amina se convierte en sales farmacológicamen-  
          te aceptables.

EJEMPLO 7

4-(2'-Fenil-1',1',2',2'-tetrafluoretil)- $\alpha,\alpha$ -dimetilbencil-  
          amina

15          A. 4-( $\alpha$ -Trifluoracetamidoisopropil)benzofenona

          Se disuelven 92 g (0,5 moles) de N-trifluoracetil-  
           $\alpha,\alpha$ -dimetilbencilamina, preparada como en el Ejemplo 2,  
          Etapa A, y 70 g (0,5 moles) de cloruro de benzoilo en  
          500 ml de disulfuro de carbono seco y se tratan, agitan-  
20          do y enfriando, con 70 g de cloruro de aluminio anhidro.  
          Se mantiene la agitación a la temperatura ambiente hasta  
          que cesa el desprendimiento de cloruro de hidrógeno (24  
          horas). La mezcla se vierte en 1 litro de agua de hielo  
          con agitación; se separa la capa de disulfuro de carbono,  
25          se lava con agua, se seca y se evapora el disulfuro de

387920



FEB 1971

1 carbono. El residuo se disuelve en etanol, se decolora  
con carbón activo y se evapora hasta cristalización.

B. 1,1-Difluor-2-fenil-2-( $\alpha$ -trifluoracetamidocumil)etileno

5 A 1 litro de éter dimetílico de dietilenglicol  
anhidro se añaden 55,4 g (0,2 moles) de trifluoracetato  
de trimetilestafío, 30 g de yoduro sódico anhidro y 100 g  
de trifenilfosfina. El aire se desplaza con nitrógeno y,  
con agitación, se eleva gradualmente la temperatura hasta  
150°C. Tiene lugar un desprendimiento de dióxido de carbono  
10 y una precipitación de fluoruro sódico, mientras que la  
solución adquiere el color rojizo del iluro de trifenil-  
fosfina. Cuando termina el desprendimiento de gases, se  
enfriá la mezcla y se añaden 67,1 g (0,2 moles) de 4-( $\alpha$ -  
trifluoracetamidoisopropil)benzofenona. Cuando ha desapa-  
15 recido el color del iluro se separan los insolubles de la  
mezcla y la mayor parte del disolvente se expulsa en un  
evaporador rotatorio bajo vacío. El residuo se recoge en  
éter y el óxido de trifenilfosfina precipitado se separa.  
El resto se cromatografía sobre gel de sílice para dar  
20 1,1-difluor-2-fenil-2-( $\alpha$ -trifluoracetamidocumil)etilero  
puro.

C. 1,1-Difluor-2-fenil-2-( $\alpha$ -aminocumil)etileno

25 Se hidrolizan 36,9 g (0,1 moles) del producto de  
la Etapa B con solución de carbonato sódico como en el  
Ejemplo 2, Etapa E. La mezcla se acidula a pH 1 con ácido

387920



FEB. 1971

1 clorhídrico, se separa el etanol bajo presión reducida  
y la amina libre se aísla añadiendo lentamente hidróxi-  
do sódico hasta turbidez y después rascando las paredes  
de la vasija para iniciar la cristalización.

5 D. 4-(2'-Fenil-1',1',2',2'-tetrafluoretil)- $\alpha$ , $\alpha$ -dimetil-  
bencilamina

Se muelen 27,5 g (0,1 moles) del producto de la  
Etapa C con 50 g de dióxido de plomo seco y la mezcla se  
introduce en 500 ml de fluoruro de hidrógeno líquido an-  
hidro a 0°, con buena agitación. La fluoración y la trans-  
10 posición tienen lugar con desprendimiento de calor. El  
aislamiento del producto como sal hidrofluoruro se reali-  
za por evaporación del fluoruro de hidrógeno y extracción  
de la sal amínica del fluoruro de plomo, con agua caliente.

15 EJEMPLO 8

4-(2'-Fenil-1',1',2',2'-tetrafluoretil)- $\alpha$ , $\alpha$ -dimetilbencil-  
amina

A. Acido 4-( $\alpha$ -trifluoracetamidoisopropil)benzoico

A 1 litro de etanol al 50 % se añaden 127,6 g  
20 (0,5 moles) de 4-( $\alpha$ -trifluoracetamidoisopropil)benzaldehí-  
do del Ejemplo 4, Etapa A y 92,7 g (0,75 moles) de óxido  
de plata recién preparado y se calienta a reflujo con agi-  
tación y a la luz difusa hasta que una muestra da reacción  
negativa con el licor de Fehling. Después la mezcla se  
acidula con ácido clorhídrico concentrado y se separa de  
25 los lodos de plata por filtración. La torta del filtro

387920



FEB. 1971

1 se lava con dos porciones de 200 ml de etanol caliente y los filtrados combinados se llevan a cristalización por concentración y enfriamiento.

B. Cloruro de 4-( $\alpha$ -acetamidoisopropil)benzoilo

5 El producto de la Etapa A se disuelve en 500 ml de cloruro de metileno seco, se añaden 80 g (exceso) de cloruro de tionilo y la mezcla se refluje hasta que cesa el desprendimiento de cloruro de hidrógeno. La materia volátil se separa calentando y el cloruro de 4-( $\alpha$ -acetamidoisopropil)benzoilo crudo residual se utiliza directamente en la etapa siguiente.

C. 4-( $\alpha$ -trifluoracetamidoisopropil)benzoferona

15 El producto de la Etapa B se disuelve en 500 ml de benceno seco, se añaden 70 g de cloruro de aluminio anhidro y la cetona anterior se sintetiza como en el Ejemplo 7, Etapa A.

D. 1,1-Difluor-2-fenil-2-( $\alpha$ -trifluoracetamidocumil)etileno

20 A 1 litro de éter dimetílico de dietilenglicol anhidro se añaden 55,4 g (0,2 moles) de trifluoracetato de trimetilestano, 30 g de yoduro sódico anhidro y 100 g de trifenilfosfina. El aire se desplaza con nitrógeno y, con agitación, se aumenta gradualmente la temperatura hasta 150°C. Tiene lugar el desprendimiento de dióxido de carbono y la precipitación de fluoruro sódico mientras la solución adquiere el color rojizo del color de trifenilfosfina.

25

387920



1971

1 Cuando cesa el desprendimiento de gas, se enfría la mez-  
cla y se añaden 67,0 g (0,2 moles) de 4-( $\alpha$ -trifluoraceta-  
midoisopropil)benzofenona. Después de que ha desaparecido  
5 el color del iluro, la mezcla se separa por filtración de  
la materia insoluble y la mayor parte del disolvente se  
expulsa en un evaporador rotatorio a vacío. El residuo se  
recoge en éter y el óxido de trietilfosfina precipitado  
se separa. El resto se cromatografía en gel de sílice para  
10 dar 1,1-difluor-2-fenil-2-( $\alpha$ -trifluoracetamidocumil)etileno  
puro.

E. 1,1-Difluor-2-fenil-2-( $\alpha$ -aminocumil)etileno

Se hidrolizan 36,9 g (0,1 moles) del producto de  
la Etapa D con solución de carbonato sódico como en el  
Ejemplo 2, Etapa E. La mezcla se acidula a pH 1 con ácido  
15 clorhídrico, se separa el etanol a presión reducida y la  
amina libre se aísla añadiendo lentamente hidróxido sódico  
hasta turbidez y después rascando las paredes de la va-  
sija para iniciar la cristalización.

F. 4-(2'-Fenil-1',1',2',2'-tetrafluoretil)- $\alpha$ , $\alpha$ -dimetil-  
20 bencilamina

Se muelen 27,3 g (0,1 moles) del producto de  
la Etapa E con 50 g de dióxido de plomo seco y la mezcla  
se introduce en 500 ml de fluoruro de hidrógeno líquido  
anhidro a 0°, con buena agitación. La fluoración y la  
25 transposición tienen lugar con desprendimiento de calor.

387920



1971

1 El aislamiento del producto como sal hidrorfluoruro se realiza por evaporación del fluoruro de hidrógeno y extracción de la sal amónica del fluoruro de plomo con agua caliente.

5

EJEMPLO 9

4-(2'-Fenil-1',1',2',2'-tetrafluoretil)- $\alpha$ , $\alpha$ -dimetilbencilamina

A. N-Trifluoracetil-4-(2'-feniletíl)- $\alpha$ , $\alpha$ -dimetilbencilamina

10 Se disuelven 33,3 g (0,1 moles) de 4-( $\alpha$ -trifluoroacetamidoisopropil)estilbeno, preparado en la forma descrita en el Ejemplo 3, Etapa C o en el Ejemplo 4, Etapa B, en 200 ml de etanol y se hidrogenan sobre catalizador de platino a la presión atmosférica y a la temperatura ambiente hasta que se han absorbido 0,1 moles de hidrógeno. El catalizador se separa por filtración y el producto se utiliza directamente en la siguiente etapa.

15

B. 4-(2-Feniletíl)- $\alpha$ , $\alpha$ -dimetilbencilamina

20

El producto de la Etapa A se agita con una solución de 20 g de carbonato sódico en 100 ml de agua en el cono de vapor, hasta que una muestra es completamente soluble en ácido clorhídrico diluido. Después la mezcla se lleva a sequedad en un evaporador rotatorio y el residuo se extrae con benceno. El extracto se concentra hasta cristalización dando 4-(2-feniletíl)- $\alpha$ , $\alpha$ -dimetilbencilamina pura.

25

387920



3 FEB 1971

1 C. 4-(2'-Fenil-1',1',2',2'-tetrafluoretil)- $\alpha$ , $\alpha$ -dimetil-  
bencilamina

5 A partir de una varilla de Kel-F<sup>(R)</sup> se fabrica un reactor adecuado para reacciones a la presión atmosférica, con un volumen de 140 ml aproximadamente. Una ventana superior, hecha de 0,25 mm de película de Kel-F<sup>(R)</sup>, sirve para admitir la radiación de una lámpara de arco de mercurio-xenon Hanovia (1000 W). El conjunto se agita magnéticamente y se sumerge en un baño de hielo seco<sup>(R)</sup> - acetona.

10 El reactor se carga con 4,79 g (0,02 moles) del producto de la Etapa B y sobre este producto se condensan 50 ml de fluoruro de hidrógeno anhidro. Después, agitando e irradiando con luz ultravioleta, se introduce fluoroxitri-fluorometano por etapas de aproximadamente 1 g, a intervalos de

15 30 minutos, hasta que la cromatografía de capa delgada de una muestra presenta un desarrollo máximo del producto deseado (4-5 de estos intervalos de fluoración). Se retira el baño frío y se expulsa el fluoruro de hidrógeno con una corriente de nitrógeno. Para la purificación, el producto

20 se absorbe sobre Dowex 50-X-8 (ciclo de hidrógeno) y se eluye con ácido clorhídrico 4 N, separando así el producto deseado de los isómeros de posición. La operación completa se repite hasta que se ha acumulado material suficiente.

25

387920



FEB. 1971

1

EJEMPLO 10

4-(2'-Fenil-1',1',2',2'-tetrafluoretil)- $\alpha,\alpha$ -dimetilbencil-  
amina

5

A. N-Trifluoracetil-4- $\alpha$ -aminoisopropil-tolano

Se convierten 94,13 g (0,40 moles) de 4- $\alpha$ -aminoisopropil-tolano en N-trifluoracetil-4- $\alpha$ -aminoisopropil-tolano por el método del Ejemplo 2, Etapa A.

10

B. 4-Teracetil- $\alpha,\alpha$ -dimetilbencilamina

Se agitan a 20° durante 24 horas, 63,1 g (0,2 moles) del producto de la Etapa A en 32 litros de acetato de etilo con 636 g de acetato mercúrico. Se filtra la mezcla y el sólido se lava con acetato de etilo. Al filtrado se agrega sulfuro de hidrógeno hasta que ya no puede precipitar más sulfuro mercúrico. La mezcla se filtra a través de tierra de diatomeas, se concentra el filtrado a sequedad y el residuo se hidroliza a reflujo durante 4 horas en 1 litro de ácido clorhídrico 3 N. La mezcla se alcaliniza a 25° con solución de hidróxido sódico al 40 %, se filtra, se lava el precipitado y se seca para dar el producto crudo. El producto puro, 4-fenacetil- $\alpha,\alpha$ -dimetilbencilamina, se obtiene por cristalización en metanol-n-hexano.

15

20

C. 4-( $\alpha,\alpha'$ -Difluor- $\alpha'$ -fenilacetil)- $\alpha,\alpha$ -dimetilbencilamina

Se hacen burbujear 15,37 g (0,15 moles) de fluoruro de perclorilo a través de 200 ml de éter conteniendo

25

387920



1971

1 12,67 g (0,05 moles) del compuesto de la etapa anterior,  
a 10-15°. La mezcla se alcaliniza a 0° con metóxido só-  
dico en metanol (1 N), se diluye con agua y se extrae con  
éter. El extracto etéreo se seca sobre sulfato magnésico,  
5 se concentra a sequedad y el residuo se cristaliza en ace-  
tato de etilo - n-hexano para dar 4-( $\alpha'$ , $\alpha'$ -difluor- $\alpha'$ -fe-  
nilacetil)- $\alpha$ , $\alpha$ -dimetilbencilamina.

D. 4-(2'-Fenil-1',1',2',2'-tetrafluoretil)- $\alpha$ , $\alpha$ -dimetil-  
bencilamina

10 Se añaden 5,79 g (0,02 moles) del compuesto de la  
etapa anterior a 50 ml de fluoruro de hidrógeno líquido  
anhidro. A la mezcla se añaden 4,32 g (0,04 moles) de te-  
trafluoruro de azufre, se calienta la nueva mezcla en una  
bomba durante 3 horas a 90°, se enfría a la temperatura  
15 ambiente, se evacúa y se vacía en un vaso de precipitados  
de polietileno. La mezcla se vierte, con agitación, sobre  
una papilla de 150 g de carbonato sódico en 1 litro de  
agua. La mezcla se extrae con tres porciones de 400 ml de  
acetato de etilo, el extracto orgánico se filtra a través  
20 de tierra de diatomeas y el filtrado se seca ( $MgSO_4$ ). El  
filtrado se concentra a sequedad y el residuo se cristali-  
za en etanol-éter etílico para dar el producto puro, 4-(2'-  
fenil-1',1',2',2'-tetrafluoretil)- $\alpha$ , $\alpha$ -dimetilbencilamina.  
La sal hidrocioruro se prepara por tratamiento de una solu-  
25 ción etanólica con un exceso de cloruro de hidrógeno eta-



387920



1977

1

EJEMPLO 12

4-(2'-Fenil-1',1',2',2'-tetrafluoretil)- $\alpha$ , $\alpha$ -dimetilben-  
cilamina

A. 4-( $\alpha$ ', $\alpha$ '-Difluorfenetil)- $\alpha$ , $\alpha$ -dimetilbencilamina

5

Por el método del Ejemplo 10, Etapa D, se convier-  
ten 25,33 g (0,1 moles) de 4-(fenacetil)- $\alpha$ , $\alpha$ -dimetilbencil-  
amina en 4-( $\alpha$ ', $\alpha$ '-difluorfenetil)- $\alpha$ , $\alpha$ -dimetilbencilamina.

B. 4-(2'-Fenil-1',1',2',2'-tetrafluoretil)- $\alpha$ , $\alpha$ -dimetil-  
bencilamina

10

Por el método del Ejemplo 9, Etapa C, se convier-  
ten 5,51 g (0,02 moles) de 4-( $\alpha$ ', $\alpha$ '-difluorfenetil)- $\alpha$ , $\alpha$ -  
dimetilbencilamina en el producto 4-(2'-fenil-1',1',2',2'-  
tetrafluoretil)- $\alpha$ , $\alpha$ -dimetilbencilamina.

EJEMPLO 13

15

4-(2'-Fenil-1',1',2',2'-tetrafluoretil)- $\alpha$ , $\alpha$ -dimetilben-  
cilamina

A. 4-Fenacil- $\alpha$ , $\alpha$ -dimetilbencilamina

20

A 139,85 g (0,5 moles) de N-trifluoracetil-4-clo-  
rometil- $\alpha$ , $\alpha$ -dimetilbencilamina en 1,5 litros de éter se  
añaden 12,16 g (0,5 moles) de cinta de magnesio y la mez-  
cla se agita a reflujo hasta que se ha disuelto el magnesio.  
El éter se sustituye por tetrahidrofurano y se añaden go-  
ta a gota, a 25<sup>o</sup>, 51,56 g (0,05 moles) de benzonitrilo.  
Cuando se ha completado la adición, la mezcla se calienta  
a reflujo con agitación durante 4 horas. Se enfría la mez-  
cla a 20<sup>o</sup>, se añaden 100 ml de sulfato amónico saturado,

25

387920



1 se filtra la mezcla, se separan las capas y la capa acuosa se lava con éter. La capa etérea se concentra a sequedad y el residuo se calienta a reflujo durante 2 horas, con 1 litro de ácido clorhídrico diluido (2,5 N). La mezcla se enfría a 20°, se alcaliniza con hidróxido sódico al 40 %, se filtra el precipitado, se lava con agua, se seca a 25° en aire y se recristaliza en metanol-n-hexano para dar 4-fenacil- $\alpha$ , $\alpha$ -dimetilbencilamina.

5 B. 4-( $\alpha'$ , $\alpha'$ -Difluorfenacil)- $\alpha$ , $\alpha$ -dimetilbencilamina

10 Por el método del Ejemplo 10, Etapa C, se convierte 4-fenacil- $\alpha$ , $\alpha$ -dimetilbencilamina en 4-( $\alpha'$ , $\alpha'$ -difluorfenacil)- $\alpha$ , $\alpha$ -dimetilbencilamina.

C. 4-(2'-Fenil-1',1',2',2'-tetrafluoretil)- $\alpha$ , $\alpha$ -dimetilbencilamina

15 Por el método del Ejemplo 10, Etapa D, se convierte 4-( $\alpha'$ , $\alpha'$ -difluorfenacil)- $\alpha$ , $\alpha$ -dimetilbencilamina en el producto 4-(2'-fenil-1',1',2',2'-tetrafluoretil)- $\alpha$ , $\alpha$ -dimetilbencilamina.

EJEMPLO 14

20 4-(2'-Fenil-1',1',2',2'-tetrafluoretil)- $\alpha$ , $\alpha$ -dimetilbencilamina

25 Por el método del Ejemplo 12, Etapas A y B, se convierten 25,33 g (0,1 moles) de 4-fenacil- $\alpha$ , $\alpha$ -dimetilbencilamina en el producto 4-(2'-fenil-1',1',2',2'-tetrafluoretil)- $\alpha$ , $\alpha$ -dimetilbencilamina.

387920



1

EJEMPLO 15

4-(2'-Fenil-1',1',2',2'-tetrafluoretil)- $\alpha,\alpha$ -dimetilbencil-  
amina

5

10

15

Se calientan durante 2 horas a 150°, 26,1 g (0,1 moles) de la 4-yodo- $\alpha,\alpha$ -dimetilbencilamina del Ejemplo 2, 30,4 g (0,1 moles) de 2-yodo-1,1,2,2-tetrafluoretilbenceno y polvo de bronce de cobre (0,3 moles de cobre) en 200 ml de dimetilformamida (DMF), con cuidadosa regulación de la temperatura y agitación constante. La mezcla se enfría en una atmósfera inerte, se recoge en agua y éter (1 litro de cada uno), se filtra y el residuo se lava con éter. La capa etérea se lava con agua, se seca (MgSO<sub>4</sub>) y se concentra a sequedad en vacío y el residuo se cristaliza dos veces en etanol-éter etílico para dar el producto 4-(2'-fenil-1',1',2',2'-tetrafluoretil)- $\alpha,\alpha$ -dimetilbencilamina.

EJEMPLO 16

4-(2'-Fenil-1',1',2',2'-tetrafluoretil)- $\alpha,\alpha$ -dimetilbencil-  
amina

20

25

A. 4-(2'-Cloro-1',1',2',2'-tetrafluoretil)- $\alpha,\alpha$ -dimetil-  
bencilamina

Se calientan durante 2 horas a 150°, con agitación, 26,1 g (0,1 moles) de la 4-yodo- $\alpha,\alpha$ -dimetilbencilamina del Ejemplo 2 y bronce de cobre (0,3 moles de cobre) en 200 ml de DMF. La mezcla se enfría a 60°, en cuyo momento se añaden 26,24 g (0,1 moles) de 1-cloro-1,1,2,2-tetrafluor-2-yodoetano, se introduce la mezcla en un autoclave y se ca-

387920



1           lienta a 150° durante 2 horas, agitando y sacudiendo. Se  
          enfria la mezcla, se evacua, se recoge en agua-éter etí-  
          lico (1 litro de cada uno) y se filtra. Se separan las  
5           capas, se lava la capa etérea con agua, se seca (MgSO<sub>4</sub>) y  
          se destila a vacío para dar 4-(2'-cloro-1',1',2',2'-tetra-  
          fluoretil)- $\alpha,\alpha$ -dimetilbencilamina.

B. 4-(2'-Yodo-1',1',2',2'-tetrafluoretil)- $\alpha,\alpha$ -dimetilben-  
          cilamina

10           Se calientan a reflujo durante 15 minutos, 12,78 g  
          (0,05 moles) de 4-(2'-cloro-1',1',2',2'-tetrafluoretil)-  
           $\alpha,\alpha$ -dimetilbencilamina y 37,48 g (0,25 moles) de yoduro só-  
          dico en 100 ml de DMF. Se enfria la mezcla y se recoge en  
          agua-éter etílico. Se separan las capas, la capa etérea se  
          lava con agua, se seca (MgSO<sub>4</sub>) y se concentra a sequedad  
15           en vacío. El residuo se cristaliza en etanol-n-hexano para  
          dar 4-(2'-yodo-1',1',2',2'-tetrafluoretil)- $\alpha,\alpha$ -dimetilben-  
          cilamina.

C. 4-(2'-Fenil-1',1',2',2'-tetrafluoretil)- $\alpha,\alpha$ -dimetilben-  
          cilamina

20           Se hacen reaccionar por el método del Ejemplo 15,  
          7,22 g (0,02 moles) del producto de la Etapa B, 4,08 g  
          (0,02 moles) de yodobenceno y polvo de bronce de cobre  
          (0,06 moles de cobre) para dar 4-(2'-fenil-1',1',2',2'-  
          tetrafluoretil)- $\alpha,\alpha$ -dimetilbencilamina.

25

387920



1

EJEMPLO 17

4-(2'-Fenil-1',1',2',2'-tetrafluoretil)- $\alpha$ , $\alpha$ -dimetilbencil-  
amina

A.  $\alpha$ , $\alpha$ -Difluor- $\alpha$ -yodotolueno

5

Se convierten 162,57 g (1,0 moles) de  $\alpha$ -cloro- $\alpha$ , $\alpha$ -difluortolueno en  $\alpha$ , $\alpha$ -difluor- $\alpha$ -yodotolueno, por el método del Ejemplo 16, Etapa B.

B. 4-(Difluoryodometil)- $\alpha$ , $\alpha$ -dimetilbencilamina

10

Se calientan durante 2 horas a 150°, 52,2 g (0,2 moles) de 4-yodo- $\alpha$ , $\alpha$ -dimetilbencilamina del Ejemplo 2 y polvo de bronce de cobre (0,6 moles de cobre) en 400 ml de DMF. Por adición de 42,5 g (0,2 moles) de clorodifluoryodometano por el método del Ejemplo 16, Etapa A, se obtiene 4-(clorodifluormetil)- $\alpha$ , $\alpha$ -dimetilbencilamina que, por el método del Ejemplo 16, Etapa B, se convierte en 4-(difluoryodometil)- $\alpha$ , $\alpha$ -dimetilbencilamina.

15

C. 4-(2'-Fenil-1',1',2',2'-tetrafluoretil)- $\alpha$ , $\alpha$ -dimetil-  
bencilamina

20

Se calientan durante 2 horas a 150°, 5,08 g (0,02 moles) del producto de la Etapa A,  $\alpha$ , $\alpha$ -difluor- $\alpha$ -yodotolueno, y 6,22 g (0,02 moles) del producto de la Etapa B, 4-(difluoryodometil)- $\alpha$ , $\alpha$ -dimetilbencilamina, y polvo de bronce de cobre (0,06 moles de cobre) en 50 ml de DMF. Trabajando por el método del Ejemplo 15, se obtiene el producto 4-(2'-fenil-1',1',2',2'-tetrafluoretil)- $\alpha$ , $\alpha$ -dimetilbencilamina.

25

387920



1971

1

EJEMPLO 18

4-(2'-Fenil-1',1',2',2'-tetrafluoretil)- $\alpha$ , $\alpha$ -dimetilbencil-  
amina

5

10

15

Se calientan durante 2 horas a 150°, con agitación, 26,1 g (0,1 moles) de la 4-yodo- $\alpha$ , $\alpha$ -dimetilbencilamina del Ejemplo 2 y polvo de bronce de cobre (0,3 moles de cobre) en 100 ml de DMF. Se enfría la mezcla, se filtra y se mantiene en atmósfera inerte. Se tratan de forma similar 20,4 g (0,1 moles) de yodobenceno. Las soluciones en dimetilformamida y 35,4 g (0,1 moles) de 1,2-diyodo-1,1,2,2-tetrafluoroetano se introducen en un autoclave y se calientan durante 2 horas a 120° y durante 2 horas a 150°, con agitación. Se enfría la mezcla, se diluye con agua-éter etílico (1 litro de cada uno) y se filtra por tierra de diatomeas. El filtrado se lava con agua y el extracto etéreo se cromatografía en gel de sílice. El producto se eluye con mezclas de cloroformo-metanol, se concentran las soluciones y el residuo se cristaliza en metanol-n-hexano para dar 4-(2'-fenil-1',1',2',2'-tetrafluoretil)- $\alpha$ , $\alpha$ -dimetilbencilamina.

20

EJEMPLO 19

2-(2'-Fenil-1',1',2',2'-tetrafluoretil)bencilamina

25

Se calientan durante 2 horas, con agitación constante, 22,30 g (0,1 moles) de 2-yodobencilamina, 30,4 g (0,1 moles) de 2-yodo-1,1,2,2-tetrafluoretilbenceno y polvo de bronce de cobre (0,3 moles de cobre) en 200 ml de

387920



1971

1 DMF. La mezcla se trata como en el Ejemplo 15 para dar  
2-(2'-fenil-1',1',2',2'-tetrafluoretil)bencilamina.

EJEMPLO 20

4-(2'-Fenil-1',1',2',2'-tetrafluoretil)- $\alpha$ , $\alpha$ -dimetilbencil-  
5 amina

A. 4-(2'-p-Clorofenil-1',1',2',2'-tetrafluoretil)- $\alpha$ , $\alpha$ -di-  
metilbencilamina

Se hacen reaccionar por el método del Ejemplo 15  
36,11 g (0,1 moles), de 4-(2'-yodo-1',1',2',2'-tetrafluor-  
10 etil)- $\alpha$ , $\alpha$ -dimetilbencilamina del Ejemplo 16, Etapa B,  
23,85 g (0,1 moles) de p-cloroyodobenceno y polvo de bron-  
ce de cobre (0,6 moles de cobre), para dar 4-(2'-p-cloro-  
fenil-1',1',2',2'-tetrafluoretil)- $\alpha$ , $\alpha$ -dimetilbencilamina.

B. 4-(2'-Fenil-1',1',2',2'-tetrafluoretil)- $\alpha$ , $\alpha$ -dimetilben-  
15 cilamina

Se disuelven 3,46 g (0,01 moles) del intermedia-  
rio de la Etapa A en 100 ml de dioxano y se hidrógena  
sobre 1,0 g de paladio al 10 % en carbón y 1,51 g (0,015  
moles) de trietilamina, a una atmósfera de presión y a la  
20 temperatura ambiente, hasta que la absorción de hidrógeno  
es de 0,01 moles. Se filtra la mezcla, se lava el catali-  
zador y el filtrado se concentra a sequedad. El residuo se  
cristaliza en etanol-n-hexano dando 4-(2'-fenil-1',1',2',2'-  
tetrafluoretil)- $\alpha$ , $\alpha$ -dimetilbencilamina.

25

387920



1971

1

EJEMPLO 21

4-(2'-Fenil-1',1',2',2'-tetrafluoretil)- $\alpha$ , $\alpha$ -dimetilbencil-  
amina

5

A. 4-(2'-p-Metiltiofenil-1',1',2',2'-tetrafluoretil)- $\alpha$ , $\alpha$ -  
dimetilbencilamina

10

Por el método del Ejemplo 15, se hacen reaccionar 36,11 g (0,1 moles) de 4-(2'-yodo-1',1',2',2'-tetrafluoretil)- $\alpha$ , $\alpha$ -dimetilbencilamina del Ejemplo 16, Etapa E, 25,01 g (0,1 moles) de p-metiltioyodobenceno y polvo de bronce de cobre (0,3 moles de cobre), para dar 4-(2'-metiltiofenil-1',1',2',2'-tetrafluoretil)- $\alpha$ , $\alpha$ -dimetilbencilamina.

15

B. 4-(2'-Fenil-1',1',2',2'-tetrafluoretil)- $\alpha$ , $\alpha$ -dimetilben-  
cilamina

20

Se tratan 3,57 g (0,01 moles) del producto de la Etapa A en 100 ml de metanol con 0,59 g (0,01 moles) de níquel Raney a 10-15°. Agitando la mezcla, se deja que alcance la temperatura ambiente y después se calienta a 50° y se mantiene a dicha temperatura durante 1 hora. Se enfría la mezcla, se filtra y el residuo se lava con metanol y el filtrado y las aguas de lavado se llevan a sequedad en vacío. El residuo se recrystaliza en etanol-éter etílico para dar 4-(2'-fenil-1',1',2',2'-tetrafluoretil)- $\alpha$ , $\alpha$ -dimetilbencilamina.

25

387920



FEB. 1971

1

EJEMPLO 22

2-(2'-Fenil-1',1',2',2'-tetrafluoretil)bencilamina

A. 1-Cloro-1-o-toliletileno

5

Se añaden gradualmente 1,0 moles de 2-metilacetofenona a una suspensión fría y fuertemente agitada de 1,0 moles de pentacloruro de fósforo en 1500 ml de hexano. Cuando cesa el desprendimiento de cloruro de hidrógeno, la mezcla de reacción se vierte lentamente sobre una masa de 2 kg de hielo y agua, con agitación. Se separa la capa orgánica, se lava tres veces con agua y después con solución de bicarbonato sódico hasta neutralidad y una vez más con agua. La solución en hexano se seca sobre sulfato magnésico anhidro, se separa el hexano por destilación a presión reducida y el 1-cloro-1-o-toliletileno puro se recupera por fraccionamiento a 1 mm de presión.

10

15

B. o-(1-Clorovinil)bencilamina

20

En un matraz de tres bocas, de 1 litro de capacidad, provisto de agitador, embudo de decantación y termómetro, se introducen 0,5 moles de 1-cloro-1-o-toliletileno y se añaden 200 ml de cloruro de metileno anhidro. El matraz se coloca en un baño frío y se agita hasta que la temperatura ha descendido a 0°; en este momento se añaden 0,05 moles de cloruro de aluminio anhidro, seguido de 0,015 moles de bromuro de terc-butilo. Desde el embudo se introduce una solución de tricloruro de nitrógeno (0,05 moles en unos 150 ml de cloruro de metileno) bajo la su-

25

387920



FEB. 1971

1 perficie de la mezcla agitada, durante un periodo de 45-  
60 minutos. Una vez completado el proceso, la mezcla se  
vierte en agua de hielo, que después se alcaliniza fuer-  
5 temente con hidróxido sódico. Se separa la capa de cloruro  
de etileno y la fase acuosa se extrae dos veces con 100 ml  
de cloruro de etileno. Ahora se sacude el extracto con  
100 ml de ácido clorhídrico 2,5 N. De la fase de disolven-  
te se recupera el 1-cloro-1-o-toliletileno que no ha reac-  
cionado por destilación fraccionada; de nuevo se alcalini-  
za fuertemente la fase acuosa y la amina se recupera por  
10 extracción y destilación a vacío. La operación se repite  
hasta que se dispone de material suficiente.

C. 2-Etinilbencilamina

15 El producto de la Etapa B (0,1 moles) se agrega  
a una solución de 0,14 moles de hidróxido potásico en 100  
ml de etanol absoluto y se calienta a reflujo durante 24  
horas. Después se vierte sobre agua de hielo y la sustancia  
orgánica se extrae con benceno. El extracto se lava con áci-  
do clorhídrico 2,5 N y agua y después se seca sobre sulfato  
20 sódico. Por destilación a presión reducida se obtiene  
el acetileno puro.

D. 2-Etinilbencilamina cuprosa

25 Se prepara una solución de yoduro diamino-cuproso  
haciendo pasar amoníaco por una suspensión exenta de aire  
de 0,05 moles de yoduro cuproso en agua. Al complejo de

387920



FEB. 1971

1        cobre se añade, con agitación, 0,05 moles del producto de  
la Etapa C disuelto en 100 ml de tetrahidrofurano, con  
agitación, y el precipitado amarillo de 2-etinilbencil-  
amina cuprosa se filtra y se seca en corriente de nitró-  
5        geno a 50°C.

E. 2-( $\alpha$ -Aminometil)tolano

Se añaden 0,04 moles del producto de la Etapa D  
a una solución de 0,04 moles de yodobenceno en 100 ml de  
piridina anhidra. La mezcla se calienta a reflujo bajo ni-  
10        trógeno seco durante 10 horas y después se vierte en 300  
ml de agua. La piridina se separa en forma de azeótropo  
acuoso por destilación a través de una columna y el resi-  
duo del matraz se extrae con cloroformo conteniendo ácido  
acético suficiente para destruir cualquier complejo azul  
de cobre-amina. Por decoloración con carbón y recristali-  
15        zación en metanol, en presencia de hidróxido sódico sufi-  
ciente para mantener la alcalinidad, se obtiene 2-( $\alpha$ -ami-  
nometil)tolano puro.

F. Hidrocloreuro de o-(2-fenil-1,1,2,2-tetracloroetil)-  
20        bencilamina

Se disuelven 0,03 moles del producto de la Etapa E  
en 50 ml de cloroformo, se enfría a 0°C y se hace pasar  
cloruro de hidrógeno seco hasta que se encuentra presente  
un exceso. Después se reduce la temperatura a -20°C y se  
25        hace pasar cloro seco hasta que se encuentra un pequeño



FEB. 1971

1           exceso. Este es expulsado mediante una corriente de ni-  
trógeno. Después se separa el cloroformo a presión reduci-  
da y el producto algo céreo se transfiere a un matraz de  
polietileno con tetracloroetileno seco reciente.

5           G. 2-(2-Fenil-1',1',2',2'-tetrafluoretil)encilamina

          El producto de la Etapa F se trata con 7,5 g (ex-  
ceso) de óxido mercúrico y, mientras se mantiene la tempe-  
ratura a 15-20°C, se agita la mezcla mientras se hace pa-  
sar por la misma fluoruro de hidrógeno anhidro, durante  
10       16 horas. Transcurrido este tiempo, la mezcla se vierte  
en agua, se alcaliniza con hidróxido sódico y el precipi-  
tado se separa por filtración, se seca y se extrae con ben-  
ceno. Por recristalización se obtiene 2-(2'-fenil-1',1',2',2'-  
tetrafluoretil)encilamina pura.

15

EJEMPLO 23

2-(2'-Fenil-1',1',2',2'-tetrafluoretil)encilamina

A. 2-( $\alpha$ -Aminometil)tolano

          Se hacen reaccionar 13,2 g (0,08 moles) de fenil-  
acetiluro de cobre, preparado de forma análoga a la del  
20       Ejemplo 1, Etapa D, con 0,08 moles de 2-yodobencilamina  
en piridina, como en el Ejemplo 1, Etapa E.

B. Hidrocloruro de o-(2-fenil-1',1',2',2'-tetracloroetil)-  
encilamina

          Se disuelven 0,03 moles del producto de la Etapa A  
25       en 50 ml de cloroformo, se enfría a 0°C y se hace pasar

387920



1971

1 cloruro de hidrógeno seco hasta que se encuentra presente  
un exceso. Después se reduce la temperatura a  $-20^{\circ}\text{C}$  y se  
hace pasar cloro seco hasta que se tiene un pequeño exceso.  
Este se expulsa mediante una corriente de nitrógeno. Des-  
5 pués se separa el cloroformo a presión reducida y el pro-  
ducto algo céreo se transfiere a un matraz de polietileno  
con tetracloroetileno seco reciente.

C. 2-(2'-Fenil-1',1',2',2'-tetrafluoretil)bencilamina

10 El producto de la Etapa B se trata con 7,5 g (ex-  
ceso) de óxido mercuríco y, mientras se mantiene la tem-  
peratura a  $15-20^{\circ}\text{C}$ , se agita la mezcla mientras se hace  
pasar por la misma fluoruro de hidrógeno anhidro, durante  
16 horas. Transcurrido este tiempo, la mezcla se vierte  
en agua, se alcaliniza con hidróxido sódico y el precipi-  
15 tado se separa por filtración, se seca y se extrae con ben-  
ceno. Por recristalización se obtiene 2-(2'-fenil-1',1',2',2'-  
tetrafluoretil)bencilamina pura.

EJEMPLO 24

2-(2'-Fenil-1',1',2',2'-tetrafluoretil)bencilamina

20 A. Cloruro de 2-( $\alpha$ -trifluoracetamidometil)bencilo

Se disuelven 1 mol de 2-clorometilbencilamina en  
400 ml de benceno y se añade gota a gota, enfriando ( $t = 50^{\circ}$ )  
anhídrido trifluoracético. Cuando cesa el desprendimiento  
de calor, la mezcla se calienta a  $90^{\circ}$ , se enfría y se apa-  
25 ga en hielo. La capa bencénica se lava con solución de car-

387920



1 bonato sódico, agua y sal saturada, se seca ( $MgSO_4$ ) y se concentra hasta cristalización.

B. Cloruro de 2-( $\alpha$ -trifluoracetamidometil)enciltrifenilfosfonio

5 Se disuelven 0,5 moles del producto de la Etapa A y 132 g de trifenilfosfina en 1 litro de benceno y se calienta a suave reflujo en el cono de vapor, con agitación. Se separan unos cristales de la sal de fosfonio cuaternaria durante un periodo de 4-5 horas. Cuando ya no se acumula más sólido, la sal de fosfonio se filtra, se seca, se pesa y se utiliza en la siguiente etapa.

10

C. 2-( $\alpha$ -Trifluoracetamidometil)estilbena

15 El producto de la Etapa B se agrega bajo nitrógeno seco sobre una cantidad exactamente equivalente de metilsulfonilmeturo sódico (reactivo de Corey) en 500 ml de dimetilsulfóxido anhidro (preparado en la forma habitual a partir de hidruro sódico en dimetilsulfóxido). Cuando cesa la separación de cloruro sódico, se agrega la cantidad calculada de benzaldehido puro y la mezcla se deja en reposo hasta que desaparece el color naranja del intermedio iluro. La mezcla de reacción se separa del cloruro sódico por filtración y se concentra en un evaporador rotatorio hasta formar un residuo no volátil. El sólido se recoge en tetrahidrofurano y se lleva a cristalización por adición de agua y raspado de las paredes de la vasija.

20

25

387920



1971

1 D. Dicloruro de 2-( $\alpha$ -trifluoracetamidometil)estilbena

Se disuelven 66,7 g (0,2 moles) del producto de la Etapa C en 500 ml de cloruro de metileno, se enfría a -20°C y se somete a cloración hasta que se encuentra presente un pequeño exceso. Este último se purga con nitrógeno y el disolvente se separa en un evaporador rotatorio quedando una cera residual de isómeros treo y eritro de dicloruro de 2-( $\alpha$ -trifluoracetamidometil)estilbena.

5  
10 E. Mezcla de  $\alpha$ - y  $\alpha'$ -cloro-2-( $d$ -trifluoracetamidometil)-estilbena

Se disuelven 0,1 moles del producto de la Etapa D en 700 ml de quinoleína anhidra pura y se calienta a 150° bajo nitrógeno hasta que una muestra da un valor máximo del contenido en cloruro en ácido metanosulfónico. Después se enfría la mezcla de reacción y se vierte en 1 litro de ácido clorhídrico 6 N. La goma precipitada se enfría hasta que endurece, después se filtra y se lava con agua. El producto seco se disuelve en hexano y se clarifica de las impurezas coloreadas por cromatografía en gel de sílice. Se utiliza en la siguiente etapa.

15  
20 F. Mezcla de  $\alpha$ -cloro- $\alpha,\alpha'$ -difluor- y  $\alpha'$ -cloro- $\alpha,\alpha'$ -difluor-2-(trifluoracetamidometil)difeniletanos

Se muelen 0,06 moles del producto de la Etapa E con 29 g de dióxido de plomo seco. La mezcla se vierte gradualmente sobre 300 ml de fluoruro de hidrógeno líquido

25

387920



FEB. 1971

1 anhidro a 0°, con buena agitación. Cuando cesa el despren-  
dimiento de calor, el fluoruro de hidrógeno se evapora y  
el residuo se lava con agua y se seca. El producto se ex-  
trae con benceno y los compuestos deseados se separan de  
5 las impurezas por cromatografía en gel de sílice.

G.  $\alpha, \alpha'$ -Difluor-2-( $\alpha''$ -aminometil)estilbena

Se mezclan 0,02 moles del producto de la Etapa F  
con 25 ml de trimetilamina líquida en una bomba tubular y  
se deja en reposo a la temperatura ambiente durante 4 días.  
10 Después se abre el tubo, se evapora el exceso de trimetil-  
amina y el cloruro de amonio cuaternario se disuelve en  
agua y se trata con óxido de plata recién preparado, a la  
luz difusa, hasta que se encuentra presente un ligero exce-  
so de óxido de plata. Se separa por filtración la sustancia  
15 insoluble y la plata soluble residual se reduce calentando  
con una pequeña cantidad de hidrazina. Después de haber eli-  
minado esta última, la solución se evapora hasta formar un  
jarabe y se calienta a 100° hasta que se ha expulsado la  
totalidad de la trimetilamina. La cera sólida residual se  
20 convierte en el hidrocioruro y el producto deseado se sepa-  
ra de las impurezas por electroforesis preparativa.

H. 2-(2'-Fenil-1',1'.2',2'-tetrafluoretil)encilamina

El producto de la Etapa G se somete a fluoración  
como en la Etapa F, completando así la síntesis, recupe-  
rándose el compuesto en forma de su sal hidrofioruro.  
25

387920



FEB 1971

1 Haciendo pasar por una resina cambiadora de ión o por otros  
métodos conocidos, la amina se convierte en las sales far-  
macológicamente aceptables.

EJEMPLO 25

5

2-(2'-Fenil-1',1',2',2'-tetrafluoretil)bencilamina

A. 2-( $\alpha$ -Trifluoracetamidometil)benzaldehido

10

Se llevan a ebullición bajo nitrógeno 0,5 moles de  
cloruro de 2-( $\alpha$ -trifluoracetamidometil)bencilo con una so-  
lución de 0,57 moles de hexahidrato de nitrato de cobre en  
3 litros de agua, durante 24 horas. El aldehido crudo en  
suspensión se separa por filtración y se recristaliza para  
liberarlo de cualquier subproducto.

B. 2-( $\alpha$ -Trifluoracetamidometil)estilbena

15

Se prepara benciliden-trifenilfosfina a partir de  
0,5 moles de cloruro de bencilo y 0,5 moles de trifenilfos-  
fina, en una forma similar a la descrita en el Ejemplo 3,  
Etapas B y C. A esta mezcla se añade la cantidad correcta  
de 2-( $\alpha$ -trifluoracetamidometil)benzaldehido, dando 2-( $\alpha$ -  
trifluoracetamidometil)estilbena.

20

C. Dicloruro de 2-( $\alpha$ -trifluoracetamidometil)estilbena

25

Se disuelven 0,2 moles del producto de la Etapa B  
en 500 ml de cloruro de metileno, se enfría a  $-20^{\circ}$  y se  
somete a cloración hasta que se encuentra presente un pe-  
queño exceso permanente. Este último se purga con nitrógeno  
y el disolvente se separa en un evaporador rotatorio que-

387920



FEB. 1971

1 dando una cera residual de isómeros treo y eritro de dicloruro de 2-( $\alpha$ -trifluoracetamidometil)estilbeno.

D. Mezcla de  $\alpha$ - y  $\alpha'$ -cloro-2-( $\alpha''$ -trifluoracetamidometil)-estilbenos

5 Se disuelven 0,1 moles del producto de la Etapa E en 700 ml de quinoleína anhidra pura y se calienta a 150° bajo nitrógeno hasta que una muestra da un valor máximo del contenido en cloro en ácido metánsulfónico. La mezcla de reacción se enfría después y se vierte sobre 1 litro de ácido clorhídrico 6 N. La goma precipitada se enfría hasta que  
10 endurece y después se filtra y se lava con agua. El producto seco se disuelve en hexano y se clarifica de las impurezas coloreadas por cromatografía en gel de sílice. Se utiliza en la siguiente etapa.

15 E. Mezcla de  $\alpha$ -cloro- $\alpha,\alpha'$ -difluor- y  $\alpha'$ -cloro- $\alpha,\alpha'$ -difluor-2-( $\alpha''$ -trifluoracetamidometil)difeniletanos

20 Se muelen 0,06 moles del producto de la Etapa D con 29 g de dióxido de plomo seco. La mezcla se vierte gradualmente sobre 300 ml de fluoruro de hidrógeno líquido anhidro a 0°, con buena agitación. Cuando cesa el desprendimiento de calor, se evapora el fluoruro de hidrógeno y el residuo se lava con agua y se seca. El producto se extrae con benceno y los compuestos deseados se separan de las impurezas por cromatografía en gel de sílice.

25

387920



FEB. 1971

1 F.  $\alpha, \alpha'$ -Difluor-4-( $\alpha''$ -aminometil)estilbeno

Se mezclan 0,2 moles del producto de la Etapa E con 25 ml de trimetilamina líquida en una bomba tubular y se deja en reposo a la temperatura ambiente durante  
5 4 días. Después se abre el tubo, se evapora el exceso de trimetilamina y el cloruro de amonio cuaternario se disuelve en agua y se trata con óxido de plata recién preparado, a la luz difusa, hasta que se encuentra presente un ligero exceso de óxido de plata. La sustancia insoluble se separa por filtración y la plata soluble residual  
10 se reduce calentando con una pequeña cantidad de hidrazina. Después de haber eliminado esta última, la solución se evapora hasta formar un jarabe y se calienta a 100° hasta que se ha expulsado la totalidad de la trimetilamina. La cera sólida residual se convierte en el hidrocloreuro y el producto deseado se separa de las impurezas por electroforesis preparativa.

15 G. 2-(2'-Fenil-1',1',2',2'-tetrafluoretil)bencilamina

El producto de la Etapa F se somete a fluoración como en la Etapa E, completando así la síntesis, recuperándose el compuesto en forma de su sal hidrofloreuro. Haciendo pasar por una resina cambiadora de ión o por otros métodos conocidos, la amina se convierte en las sales farmacológicamente aceptables.

25



## EJEMPLO 26

2-(2'-Fenil-1',1',2',2'-tetrafluoretil)bencilaminaA. o-Tolilcobre

En atmósfera de argón, agitando y enfriando, se añaden 0,5 moles de 2-yodotolueno disuelto en 200 ml de tetrahidrofurano anhidro exento de peróxido sobre 1 átomo-gramo de alambre de litio bajo 300 ml de tetrahidrofurano. Cuando solamente quedan algunos residuos de litio, la solución se fuerza lentamente bajo una presión de argón hasta el interior de una suspensión agitada de 0,5 moles de yoduro cuproso en 1000 ml de tetrahidrofurano anhidro y la mezcla se agita durante 12 horas. La solución rojiza se utiliza en la siguiente etapa.

B.  $\alpha,\beta,\beta$ -Trifluor-2-metilestireno

Al contenido del matraz de la Etapa A, provisto ahora de un condensador de hielo seco <sup>®</sup> - metanol, se añaden 104 g (0,5 moles) de yoduro de trifluorvinilo. La mezcla agitada se calienta gradualmente hasta 55° y se deja permanecer a dicha temperatura durante 5 horas, durante cuyo tiempo se separa yoduro cuproso. Cuando el ensayo de Gilman para organometálicos resulta negativo, la mezcla se trata con 50 ml de agua, se separa de los sólidos por filtración y se destila a través de una columna. Después de separar todo el tetrahidrofurano, el residuo del matraz se fracciona finalmente a 40 mm para dar  $\alpha,\beta,\beta$ -trifluor-

387920



FEB. 1971

1 2-metilestireno puro.

C.  $\alpha,\alpha$ -Difluor-2-metilestilbena

Se disuelven 0,2 moles del producto de la Etapa B en 500 ml de hexano seco + 40 ml de éter etílico y, en atmósfera de argón, se añaden 200 ml de fenil-litio comercial 1 M en hexano, a  $-10^{\circ}$  y con agitación. Cuando el ensayo de Gilman resulta negativo, el fluoruro de litio precipitado se separa por filtración del producto, se evaporan los disolventes y se obtienen los  $\alpha,\alpha$ -difluormetilestilbenos puros por recristalización en una mezcla de alcohol isopropílico y agua.

D.  $\alpha,\alpha'$ -Difluor-4-(aminometil)estilbena

Partiendo de 0,5 moles de  $\alpha,\alpha'$ -difluor-2-metilestilbena y procediendo como en el Ejemplo 1, Etapa B, se obtiene  $\alpha,\alpha'$ -difluor-2-(aminometil)estilbena, que se purifica en la forma descrita en el Ejemplo 3, Etapa G.

E. 2-(2'-Fenil-1',1',2',2'-tetrafluoretil)bencilamina

Partiendo de 0,05 moles de  $\alpha,\alpha'$ -difluor-2-(aminometil)estilbena y procediendo como en el Ejemplo 3, Etapa F, se recupera el compuesto deseado como sal hidrofúoruro.

EJEMPLO 27

2-(2'-Fenil-1',1',2',2'-tetrafluoretil)bencilamina

A. Fenilcobre

En atmósfera de argón, agitando y enfriando, se añaden 102 g (0,5 moles) de yodobenceno en tetrahidrofurano

387920



1971

1 a 1 átomo-gramo de alambre de litio bajo 300 ml de tetra-  
hidrofurano. Cuando solamente quedan algunos residuos de  
litio, la solución se fuerza lentamente bajo una presión  
de argon al interior de una suspensión agitada de 0,5 moles  
5 de yoduro cuproso en 1000 ml de tetrahidrofurano anhidro y  
la mezcla se agita durante 12 horas. La solución rojiza se  
utiliza en la siguiente etapa.

B.  $\alpha,\beta,\beta$ -Trifluorestireno

10 Al contenido del matraz de la Etapa A, provisto  
ahora de un condensador de hielo seco <sup>®</sup> - metanol, se aña-  
den 104 g de yoduro de trifluorvinilo. La mezcla agitada  
se calienta gradualmente a 55° y se deja permanecer a es-  
ta temperatura durante 5 horas, durante cuyo tiempo se sepa-  
ra yoduro cuproso. Cuando el ensayo de Gilman para organo-  
15 metálicos resulta negativo, la mezcla se trata con 50 ml  
de agua, se separa de los sólidos por filtración y se des-  
tila a través de una columna. El residuo del matraz, des-  
pués de separar la totalidad del tetrahidrofurano, es fi-  
nalmente fraccionado a 40 mm para dar  $\alpha,\beta,\beta$ -trifluoresti-  
20 reno puro.

C. Mezcla de treo y eritro- $\alpha,\alpha'$ -difluormetilstilbena

25 Se disuelven 31,6 g (0,2 moles) de  $\alpha,\beta,\beta$ -trifluor-  
estireno en 500 ml de hexano seco + 40 ml de éter etíli-  
co y, bajo argon, se añaden 200 ml de 2-tolil-litio comer-  
cial en hexano-éter a -10°, con agitación. Cuando el en-

387920



1971

1        sayo de Gilman resulta negativo, el producto se separa  
por filtración del fluoruro de litio precipitado, se eva-  
poran los disolventes y se obtienen treo y eritro- $\alpha$ , $\alpha'$ -  
difluor-2-metilestilbenos por recristalización en una mez-  
5        cla de alcohol isopropílico y agua.

D. Mezcla de difluoruros de treo y eritro-2-( $\alpha$ -trifluor-  
acetamidometil)estilbeno

10        Se convierten 0,2 moles del producto de la Etapa C,  
por el método del Ejemplo 1, Etapa B y Ejemplo 2, Etapa A,  
en una cera residual de isómeros treo y eritro de difluoru-  
ro de 2-( $\alpha$ -trifluoracetamidometil)estilbeno.

E. N-Trifluoracetil-2-(2'-fenil-1',1',2',2'-tetrafluor-  
etil)bencilamina

15        Se muelen 0,1 moles del producto de la Etapa D  
con 48,3 g de dióxido de plomo seco. La mezcla se introduce  
gradualmente en 500 ml de fluoruro de hidrógeno líquido  
anhidro a 0°, con buena agitación. Cuando cesa el despren-  
dimiento del calor de reacción, se evapora el fluoruro de  
hidrógeno. El residuo se lava con agua y se seca. La mezcla  
20        se extrae, se filtra y el extracto bencénico se cromato-  
grafía en gel de sílice para obtener N-trifluoracetil-2-  
(2'-fenil-1',1',2',2'-tetrafluoretil)bencilamina.

F. 2-(2'-Fenil-1',1',2',2'-tetrafluoretil)bencilamina

25        Se agitan 0,02 moles del producto de la Etapa E  
con una solución de 20 g de carbonato sódico en 100 ml de  
agua y la mezcla se calienta en un cono de vapor hasta

387920



FEB. 1977

1 que una muestra es completamente soluble en ácido clorhídrico diluido. Después la mezcla se lleva a sequedad en un evaporador rotatorio y el residuo se extrae con benceno. El extracto se concentra hasta cristalización y se re-  
5 cristaliza en etanol-éter etílico para dar 2-(2'-fenil-1',1',2',2'-tetrafluoretil)bencilamina.

EJEMPLO 28

2-(2'-Fenil-1',1',2',2'-tetrafluoretil)bencilamina

A.  $\alpha$ -Tolil- $\beta,\beta$ -difluorestireno

10 Se convierten 1,0 moles de o-metilbenzofenona en  $\alpha$ -o-tolil- $\beta,\beta$ -difluorestireno, por el método del Ejemplo 7, Etapa B.

B. Se convierten 0,5 moles del producto de la Etapa A en o, $\alpha$ -( $\beta,\beta$ -difluorestiril)bencilamina, por el método del Ejemplo 1, Etapa B.

15 C. 2-(2'-Fenil-1',1',2',2'-tetrafluoretil)bencilamina

20 Se muelen 0,1 mol del producto de la Etapa C con 50 g de dióxido de plomo seco y la mezcla se introduce en 500 ml de fluoruro de hidrógeno líquido anhidro a 0°, con buena agitación. La fluoración y la transposición tienen lugar con desprendimiento de calor. El aislamiento del producto como sal hidrófluoruro se realiza por evaporación del fluoruro de hidrógeno y extracción de la sal amónica del fluoruro de plomo con agua caliente.

25

387920



1971

EJEMPLO 29

2-(2'-Fenil-1',1',2',2'-tetrafluoretil)encilamina

A. Acido 2-( $\alpha$ -trifluoracetamidometil)benzoico

Se añaden 0,5 moles del 2-( $\alpha$ -trifluoracetamidometil)benzaldehido del Ejemplo 25, Etapa A, y 0,75 moles de óxido de plata recién preparado a 1 litro de etanol al 50 % y se calienta a reflujo con agitación y bajo luz difusa hasta que una muestra no da reacción con el licor de Fehling. Después la mezcla se acidula con ácido clorhídrico concentrado y se separa por filtración de los lodos de plata. La torta del filtro se lava con dos porciones de 200 ml de etanol caliente y los filtrados combinados se llevan a cristalización por concentración y enfriamiento.

B. Cloruro de 2-( $\alpha$ -acetamidometil)benzoilo

El producto de la Etapa A se disuelve en 500 ml de cloruro de metileno seco, se añaden 80 g (exceso) de cloruro de tionilo y la mezcla se calienta a reflujo hasta que cesa el desprendimiento de cloruro de hidrógeno. Los volátiles se separan por calefacción y el cloruro de 2-( $\alpha$ -acetamidometil)benzoilo crudo residual se utiliza directamente en la siguiente etapa.

C. 2-( $\alpha$ -Trifluoracetamidometil)benzofenona

El producto de la Etapa B se disuelve en 500 ml de benceno seco, se añaden 70 g de cloruro de aluminio anhidro y la cetona citada es sintetizada como en el

387920



EB. 1971

1 Ejemplo 7, Etapa A.

D. 1,1-Difluor-2-fenil-2-( $\alpha$ -trifluoracetamidotolil)etileno

5 A 1 litro de éter dimetílico de dietilenglicol an-  
hidro se añaden 55,4 g (0,2 moles) de trifluoracetato de  
trimetilestafío, 30 g de yoduro sódico anhidro y 100 g de  
10 trifenilfosfina. El aire es desplazado con nitrógeno y, con  
agitación, la temperatura es elevada gradualmente hasta  
150°C. Tiene lugar un desprendimiento de dióxido de car-  
bono y la precipitación de fluoruro sódico, mientras que  
la solución adquiere el color rojizo del iluro de trife-  
nilfosfina. Cuando ha cesado el desprendimiento de gas, se  
enfria la mezcla y se añaden 0,2 moles de 2-( $\alpha$ -trifluor-  
acetamidometil)benzofenona. Después de que ha desaparecido  
15 el color del iluro, la mezcla se separa por filtración de  
la materia insoluble y la mayor parte del disolvente se  
expulsa en un evaporador rotatorio a vacío. El residuo se  
recoge en éter y el óxido de trifenilfosfina precipitado  
se separa. El resto se cromatografía sobre gel de sílice  
20 para dar 1,1-difluor-2-fenil-2-( $\alpha$ -trifluoracetamidotolil)-  
etileno puro.

E. 1,1-Difluor-2-fenil-2-( $\alpha$ -aminotolil)etileno

25 Se hidrolizan 0,1 moles del producto de la Eta-  
pa D con solución de carbonato sódico como en el Ejemplo 2,  
Etapa E. La mezcla se acidula a pH 1 con ácido clorhídrico,  
se separa el etanol a presión reducida y la amina libre se

387920



1971

1       aisla añadiendo lentamente hidróxido sódico hasta turbidez  
y después rascando las paredes de la vasija para iniciar  
la cristalización.

F. 2-(2'-Fenil-1',1',2',2'-tetrafluoretil)bencilamina

5               Se muelen 0,1 moles del producto de la Etapa E con  
50 g de dióxido de plomo seco y la mezcla se introduce en  
500 ml de fluoruro de hidrógeno líquido anhidro a 0°, con  
buena agitación. Tienen lugar la fluoración y la transpo-  
sición con desprendimiento de calor. El aislamiento del  
10       producto en forma de sal hidrofluoruro se realiza por eva-  
poración del fluoruro de hidrógeno y extracción de la sal  
amínica del fluoruro de plomo con agua caliente.

EJEMPLO 30

2-(2'-Fenil-1',1',2',2'-tetrafluoretil)bencilamina

15       A. N-Trifluoracetil-2-(2'-feniletíl)bencilamina

Se disuelven 0,1 moles de 2-( $\alpha$ -trifluoracetamido-  
metil)estilbeno, preparado en la forma descrita en el  
Ejemplo 25, Etapa B, en 200 ml de etanol y se hidrogena  
sobre catalizador de platino a la presión atmosférica y  
a la temperatura ambiente hasta que se han absorbido 0,1  
20       moles de hidrógeno. El catalizador se separa por filtra-  
ción y el producto se utiliza directamente en la siguiente  
etapa.

B. 2-(2-Feniletíl)bencilamina

25       El producto de la Etapa A se agita con una solu-  
ción de 20 g de carbonato sódico en 100 ml de agua en el



1           cono de vapor hasta que una muestra es completamente solu-  
ble en ácido clorhídrico diluido. Después la mezcla se lla  
va a sequedad en un evaporador rotatorio y el residuo se  
extrae con benceno. El extracto se concentra hasta cristali-  
5           zación dando 2-(2-feniletil)bencilamina pura.

C. 2-(2'-Fenil-1',1',2',2'-tetrafluoretil)bencilamina

          El reactor utilizado es el descrito anteriormente  
en el Ejemplo 9 C. El reactor se carga con 0,02 moles del  
producto de la Etapa B y sobre esta sustancia se condensan  
10          50 ml de fluoruro de hidrógeno anhidro. A continuación,  
con agitación y bajo irradiación ultravioleta, se introdu-  
ce fluoroxitrifluormetano en porciones de 1 g aproximadamen-  
te, a intervalos de 30 minutos, hasta que la cromatogra-  
fía en capa delgada de una muestra indica un desarrollo  
15          máximo del producto deseado (4-5 de estos intervalos de  
fluoración). Se retira el baño frío y el fluoruro de hidró-  
geno se expulsa con una corriente de nitrógeno. Para puri-  
ficar, el producto se absorbe sobre Dowex 50-X-8 (ciclo  
de hidrógeno) y se eluye con ácido clorhídrico 4 N, sepa-  
20          rando así el producto deseado de los isómeros de posición.  
La operación completa se repite hasta que se ha acumulado  
material suficiente.

EJEMPLO 31

2-(2'-Fenil-1',1',2',2'-tetrafluoretil)bencilamina

25          A.  $\alpha,\beta$ -Dicloro-2-N-trifluoracetamido- $\alpha,\beta$ -difeniletano

          Se convierte 1 mol de 2-( $\alpha$ -trifluoracetamidometil)-

387920



EB. 1977

1        estilbeno, preparado como en el Ejemplo 25, Etapa B, en  
          $\alpha,\beta$ -dicloro-2-N-trifluoracetamido- $\alpha,\beta$ -difenetano por el  
         método del Ejemplo 3, Etapa D.

B. 2-(N-Trifluoracetamidometil)tolano

5                Se tratan 0,7 moles del producto de la Etapa A,  
                 como en el Ejemplo 25, Etapa D, para dar 2-(N-trifluor-  
                 acetamidometil)tolano, lavado y seco para formar el pro-  
                 ducto crudo. El producto puro, 2-fenacetil-bencilamina,  
                 se obtiene por cristalización en metanol-n-hexano.

10        D. 2-( $\alpha',\alpha'$ -Difluor- $\alpha'$ -fenilacetil)bencilamina

                 A través de 0,05 moles del compuesto de la Eta-  
                 pa anterior en 200 ml de éter se hacen burbujear 15,37 g  
                 (0,15 moles) de fluoruro de perclorilo a 10-15°. La mez-  
                 cla se alcaliniza a 0° con metóxido sódico en metanol  
15                (1 N), se diluye con agua y se extrae con éter. El extrac-  
                 to etéreo se seca sobre sulfato magnésico, se concentra a  
                 sequedad y el residuo se cristaliza en acetato de etilo-  
                 n-hexano para dar 2-( $\alpha',\alpha'$ -difluor- $\alpha'$ -fenilacetil)bencil-  
                 amina.

20        E.  $\alpha$ -(2'-Fenil-1',1',2',2'-tetrafluoretil)bencilamina

                 Se añaden 0,02 moles del compuesto de la Etapa an-  
                 terior a 50 ml de fluoruro de hidrógeno líquido anhidro.  
                 A la mezcla se añaden 0,04 moles de tetrafluoruro de azu-  
                 fre. La nueva mezcla se calienta en una bomba durante 3 ho-  
25                ras a 90°, se enfría a la temperatura ambiente, se eva-

387920



1971

1           cúa y se vacía en un vaso de precipitados de polietileno.  
Con agitación, la mezcla se vierte sobre una papilla de  
150 g de carbonato sódico en 1 litro de agua. La mezcla  
se extrae con tres porciones de 400 ml de acetato de etilo,  
5           lo, el extracto orgánico se filtra a través de tierra de  
diatomeas y el filtrado se seca ( $MgSO_4$ ). El filtrado se  
concentra a sequedad y el residuo se cristaliza en etanol-  
éster etílico para dar el producto puro 2-(2'-fenil-  
1',1',2',2'-tetrafluoretil)bencilamina. La sal hidroclo-  
10           ro se prepara por tratamiento de una solución etanólica  
con un exceso de cloruro de hidrógeno etanólico, concen-  
tración y recristalización del residuo en alcohol isopro-  
pílico.

EJEMPLO 32

15           2-(2'-Fenil-1',1',2',2'-tetrafluoretil)bencilamina  
A. 2-( $\alpha$ -Aminometil)bencilo

Se agitan a reflujo durante 18 horas, 0,1 moles  
de 2-fenacetil-bencilamina del Ejemplo 31, Etapa C, 0,11  
moles de ácido selenioso, 75 ml de p-dioxano y 18 ml de  
20           agua. Se separa la solución en dos fases que se re-  
nada y el precipitado residual 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 repar-  
te entre benceno y agua. El extracto bencénico se lava, se  
25           seca ( $MgSO_4$ ) y se concentra bajo presión reducida. El re-

387920



FEB. 1971

1 siduo se cristaliza en n-hexano entre  $-10^{\circ}$  y  $0^{\circ}$  para dar  
2-( $\alpha$ -aminometil)bencilo.

B. 2-(2'-Fenil-1',1',2',2'-tetrafluoretil)bencilamina

5 Por el método del Ejemplo 10, Etapa D, se convier-  
ten 5,35 g (0,02 moles) de 2-( $\alpha$ -aminometil)bencilo en el  
producto 2-(2'-fenil-1',1',2',2'-tetrafluoretil)bencilami-  
na.

EJEMPLO 33

2-(2'-Fenil-1',1',2',2'-tetrafluoretil)bencilamina

10 A. 2-( $\alpha,\alpha'$ -Difluorfenetil)bencilamina

Por el método del Ejemplo 10, Etapa D, se convier-  
ten 0,1 moles de 2-(fenacetil)bencilamina en 2-( $\alpha,\alpha'$ -di-  
fluorfenetil)bencilamina.

B. 2-(2'-Fenil-1',1',2',2'-tetrafluoretil)bencilamina

15 Por el método del Ejemplo 9, Etapa C, se convier-  
ten 0,02 moles de 2-( $\alpha,\alpha'$ -difluorfenetil)bencilamina en  
el producto 2-(2'-fenil-1',1',2',2'-tetrafluoretil)bencil-  
amina.

EJEMPLO 34

2-(2'-Fenil-1',1',2',2'-tetrafluoretil)bencilamina

20 A. 2-Fenacil-bencilamina

25 A 0,5 moles de N-trifluoracetil-2-clorometil-ben-  
cilamina en 1,5 litros de éter se añaden 0,5 moles de  
cinta de magnesio y la mezcla se agita a reflujo hasta  
disolución del magnesio. El éter se sustituye por tetra-  
hidrofurano y se añaden gota a gota 0,05 moles de benzo-



1 nitrilo, a 25°. Una vez completada la adición, la mezcla  
se calienta a reflujo, con agitación, durante 4 horas. La  
mezcla se enfría a 20°, se añaden 100 ml de sulfato amóni-  
co saturado, se filtra la mezcla, se separan las capas y  
5 la capa acuosa se lava con éter. La capa etérea se concen-  
tra a sequedad y el residuo se refluye durante 2 horas con  
1 litro de ácido clorhídrico diluido (2,5 N). La mezcla se  
enfria a 20°, se alcaliniza con hidróxido sódico al 40 %  
y el precipitado se filtra, se lava con agua, se seca a  
10 25° al aire y se recristaliza en metanol-n-hexano para dar  
2-fenacil-bencilamina.

B. 2-( $\alpha'$ , $\alpha'$ -Difluorfenacil)bencilamina

Por el método del Ejemplo 10, Etapa C, se convier-  
te 2-fenacil-bencilamina en 2-( $\alpha'$ , $\alpha'$ -difluorfenacil)bencil-  
15 amina.

C. 2-(2'-Fenil-1',1',2',2'-tetrafluoretil)bencilamina

Por el método del Ejemplo 10, Etapa D, se convier-  
te 2-( $\alpha'$ , $\alpha'$ -difluorfenacil)bencilamina en el producto 2-  
20 (2'-fenil-1',1',2',2'-tetrafluoretil)bencilamina.

EJEMPLO 35

2-(2'-Fenil-1',1',2',2'-tetrafluoretil)bencilamina

A. 2-Fenacil-N-trifluoracetilbencilamina

Se tratan 0,5 moles de cloruro de 2-( $\alpha$ -trifluor-  
acetamidometil)bencilo del Ejemplo 24, Etapa A, por el  
25 método del Ejemplo 13, Etapa A, para dar 2-fenacil-N- $\alpha$ -  
trifluoracetilbencilamina.

387920



FEB 1971

1 B. 2-Fenacilbencilamina

Por el método del Ejemplo 2, Etapa E, se convierten 0,3 moles del producto de la Etapa A en 2-fenacilbencilamina.

5 C y D. 2-(2'-Fenil-1',1',2',2'-tetrafluoretil)bencilamina

Por el método del Ejemplo 12, Etapas A y B, se convierten 0,1 moles de 2-fenacilbencilamina en el producto 2-(2'-fenil-1',1',2',2'-tetrafluoretil)bencilamina.

EJEMPLO 36

10 2-(2'-Fenil-1',1',2',2'-tetrafluoretil)bencilamina

Se calientan a 150° durante 2 horas, 26,1 g (0,1 moles) de 2-yodobencilamina, 30,4 g (0,1 moles) de 2-yodo-1,1,2,2-tetrafluoretilbenceno y polvo de bronce de cobre (0,3 moles de cobre) en 200 ml de dimetilformamida (DMF),  
15 con cuidadosa regulación de la temperatura y agitación constante. La mezcla se enfría en una atmósfera inerte, se recoge en agua y éter (1 litro de cada uno), se filtra y el residuo se lava con éter. La capa etérea se lava con agua, se seca (MgSO<sub>4</sub>) y se concentra a sequedad en vacío y el  
20 residuo se cristaliza dos veces en etanol-éter etílico para dar el producto 2-(2'-fenil-1',1',2',2'-tetrafluoretil)-bencilamina.

25



## EJEMPLO 37

2-(2'-Fenil-1',1',2',2'-tetrafluoretil)bencilaminaA. 2-(2'-Cloro-1',1',2',2'-tetrafluoretil)bencilamina

Se calientan durante 2 horas a 150°, con agitación, 0,1 moles de 2-yodobencilamina del Ejemplo 2 y bronce de cobre (0,3 moles de cobre) en 200 ml de DMF. La mezcla se enfría a 60°, en cuyo momento se añaden 26,24 g (0,1 moles) de 1-cloro-1,1,2,2-tetrafluor-2-yodoetano, se introduce la mezcla en un autoclave y se calienta a 150° durante 2 horas, agitando y sacudiendo. Se enfría la mezcla, se evacúa, se recoge en agua y éter etílico (1 litro de cada uno) y se filtra. Se separan las capas y la capa etérea se lava con agua, se seca (MgSO<sub>4</sub>) y se destila a vacío para dar 4-(2'-cloro-1',1',2',2'-tetrafluoretil)-bencilamina.

B. 2-(2'-Yodo-1',1',2',2'-tetrafluoretil)bencilamina

Se calientan a reflujo durante 15 minutos, 0,05 moles de 2-(2'-cloro-1',1',2',2'-tetrafluoretil)bencilamina y 37,48 g (0,25 moles) de yoduro sódico en 100 ml de DMF. La mezcla se enfría y se recoge en agua-éter etílico. Se separan las capas, la capa etérea se lava con agua, se seca (MgSO<sub>4</sub>) y se concentra a sequedad en vacío. El residuo se cristaliza en etanol-n-hexano para dar 2-(2'-yodo-1',1',2',2'-tetrafluoretil)bencilamina.

387920



FEB 1971

1 C. 2-(2'-Fenil-1',1',2',2'-tetrafluoretil)bencilamina

Se hacen reaccionar 0,02 moles del producto de la Etapa B, 0,02 moles del producto de la Etapa B, 0,02 moles de yodobenceno y polvo de bronce de cobre (0,06 moles de cobre) por el método del Ejemplo 15 para dar 2-(2'-fenil-1',1',2',2'-tetrafluoretil)bencilamina.

EJEMPLO 38

2-(2'-Fenil-1',1',2',2'-tetrafluoretil)bencilamina

A.  $\alpha,\alpha$ -Difluor- $\alpha$ -yodotolueno

10 Se convierten 1,0 moles de  $\alpha$ -cloro- $\alpha,\alpha$ -difluorotolueno en  $\alpha,\alpha$ -difluor- $\alpha$ -yodotolueno por el método del Ejemplo 16, Etapa B.

B. 2-(Difluoryodometil)bencilamina

15 Se calientan durante 2 horas a 150°, 0,2 moles de 2-yodobencilamina del Ejemplo 2 y polvo de bronce de cobre (0,6 moles de cobre) en 400 ml de DMF. Por adición de 42,5 g (0,2 moles) de clorodifluoryodometano en el método del Ejemplo 16, Etapa A, se obtiene 2-(clorodifluorometil)bencilamina que, por el método del Ejemplo 16, Etapa B se convierte en 2-(difluoryodometil)bencilamina.

20 C. 2-(2'-Fenil-1',1',2',2'-tetrafluoretil)bencilamina

Se calientan durante 2 horas a 150°, 0,02 moles del producto de la Etapa A,  $\alpha,\alpha$ -difluor- $\alpha$ -yodotolueno y 0,02 moles del producto de la Etapa B, 2-(difluoryodometil)bencilamina y polvo de bronce de cobre (0,06 moles de

25

387920



FEB. 1971

1        cobre) en 50 ml de DMF. Siguiendo el método del Ejemplo 15,  
se obtiene el producto 2-(2'-fenil-1',1',2',2'-tetrafluor-  
etil)bencilamina.

EJEMPLO 39

5        2-(2'-Fenil-1',1',2',2'-tetrafluoretil)bencilamina

Se calientan durante 2 horas a 150°, con agitación,  
0,1 moles de 2-yodobencilamina del Ejemplo 2 y polvo de  
bronce de cobre (0,3 moles de cobre) en 100 ml de DMF. Se  
enfria la mezcla, se filtra y se mantiene bajo atmósfera  
10        inerte. Se tratan 0,1 moles de yodobenceno de manera simi-  
lar. Las soluciones en DMF y 35,4 g (0,1 moles) de 1,2-  
diyodo-1,1,2,2-tetrafluoretano se introducen en un auto-  
clave y se calientan durante 2 horas a 120° y durante 2 ho-  
ras a 150°, con agitación. Se enfria la mezcla, se diluye  
15        con agua-éter etílico (1 litro de cada uno) y se filtra a  
través de tierra de diatomeas. El filtrado se lava con  
agua y el extracto etéreo se cromatografía sobre gel de sí-  
lice. El producto se eluye con mezclas de cloroformo-meta-  
nol, las soluciones se concentran y el residuo se crista-  
liza en metanol-n-hexano para dar 2-(2'-fenil-1',1',2',2'-  
20        tetrafluoretil)bencilamina.

EJEMPLO 40

2-(2'-Fenil-1',1',2',2'-tetrafluoretil)bencilamina

A. 2-(2'-p-Clorofenil-1',1',2',2'-tetrafluoretil)bencilamina

25        Por el método del Ejemplo 36, se hacen reaccionar  
0,1 moles de 2-(2'-yodo-1',1',2',2'-tetrafluoretil)bencil-

387920



FEB 1971

1 amina del Ejemplo 37, Etapa B, 0,1 moles de p-cloroyodo-  
benceno y polvo de bronce de cobre (0,6 moles de cobre)  
para dar 2-(2'-p-clorofenil-1',1',2',2'-tetrafluoretil)-  
bencilamina.

5 B. 2-(2'-Fenil-1',1',2',2'-tetrafluoretil)bencilamina

Se disuelven 0,01 moles del intermediario de la  
Etapa A en 100 ml de dioxano y se hidrogenan sobre 1,0 g  
de paladio al 10 % en carbón y 0,015 moles de trietilami-  
na a una atmósfera y a la temperatura ambiente, hasta que  
10 la absorción de hidrógeno es 0,01 moles. Se filtra la mez-  
cla, se lava el catalizador y el filtrado se concentra a  
sequedad. El residuo se cristaliza en etanol-n-hexano pa-  
ra dar 2-(2'-fenil-1',1',2',2'-tetrafluoretil)bencilamina.

EJEMPLO 41

15 2-(2'-Fenil-1',1',2',2'-tetrafluoretil)bencilamina

A. 2-(2'-p-Metiltiofenil-1',1',2',2'-tetrafluoretil)bencil-  
amina

Por el método del Ejemplo 36, se hacen reaccionar  
0,1 moles de 2-(2'-yodo-1',1',2',2'-tetrafluoretil)bencil-  
20 amina del Ejemplo 37, Etapa B, 0,1 moles de p-metiltioyo-  
benceno y polvo de bronce de cobre (0,3 moles de cobre)  
para dar 2-(2'-metiltiofenil-1',1',2',2'-tetrafluoretil)-  
bencilamina.

B. 2-(2'-Fenil-1',1',2',2'-tetrafluoretil)bencilamina

25 Se tratan 0,01 moles del producto de la Etapa A  
en 100 ml de metanol con 0,01 moles de níquel Raney, a

387920



FEB. 1971

1 10-15°. Con agitación, se permite que la mezcla alcance  
la temperatura ambiente, después se calienta a 50° y se  
mantiene a dicha temperatura durante 1 hora. Se enfría  
la mezcla, se filtra, el residuo se lava con metanol y el  
5 filtrado y las aguas de lavado se llevan a sequedad en  
vacío. El residuo se recristaliza en etanol-éter etílico  
para dar 2-(2'-fenil-1',1',2',2'-tetrafluoretil)bercilami-  
na.

EJEMPLO 42

10 4-(2'-Fenil-1',1',2',2'-tetrafluoretil)- $\alpha,\alpha,N,N$ -tetrame-  
tilbencilamina

A 51,2 g de ácido fórmico al 90 % (1 mol) se aña-  
den 15,6 g (0,05 moles) de 4-(2'-fenil-1',1',2',2'-tetra-  
fluoretil)- $\alpha,\alpha$ -dimetilbencilamina, 22,5 ml (0,3 moles)  
15 de formaldehído al 37 % y un trozo de plato poroso. La  
mezcla se calienta en un baño de aceite hasta que se ini-  
cia un vivo desprendimiento de gas. Cuando cede el despren-  
dimiento de gas, la mezcla se calienta a 95-100° durante  
8 horas. Se añaden 25 ml de ácido clorhídrico 4 N y la  
mezcla se evapora a sequedad en vacío. Al residuo se aña-  
20 den 50 ml de agua e hidróxido sódico al 50 % hasta pH 11.  
La base orgánica se extrae con tres porciones de 50 ml de  
benceno, se seca el extracto ( $K_2CO_3$ ) y la mezcla se con-  
centra a sequedad en vacío. El residuo se cristaliza en  
metanol-n-hexano para dar 4-(2'-fenil-1',1',2',2'-tetrafluor  
25 etil)- $\alpha,\alpha,N,N$ -tetrametilbencilamina.

387920



EB. 1977

1 EJEMPLO 43

4-(2'-Fenil-1',1',2',2'-tetrafluoretil)- $\alpha,\alpha$ ,N-trimetil-  
bencilamina

5 Una solución de 3,39 g (0,01 moles) de 4-(2'-fenil-  
1',1',2',2'-tetrafluoretil)- $\alpha,\alpha$ ,N,N-tetrametilbencilamina  
en 100 ml de benceno se añade gota a gota a una solución  
agitada de 3,2 g (0,03 moles) de cloroformiato de etilo en  
12 ml de benceno, a la temperatura ambiente. La mezcla se  
calienta a reflujo y se mantiene durante 3 horas con agita-  
10 ción continua. La mezcla enfriada se diluye con benceno y  
se lava con agua, ácido clorhídrico diluido (2 N) y agua.  
La solución bencénica se concentra a sequedad en vacío. Se  
añaden 2,5 g (0,041 moles) de hidróxido potásico sólido al  
residuo en 75 ml de n-butanol. La mezcla se calienta a re-  
15 flujo bajo nitrógeno durante 12 horas. Se añaden 75 ml de  
agua y la mezcla se concentra a sequedad en vacío. El re-  
siduo se reparte entre benceno y agua. Se combinan las ca-  
pas acuosas, se secan ( $K_2CO_3$ ) y se concentran. El residuo  
se recristaliza en metanol-n-hexano para dar 4-(2'-fenil-  
20 1',1',2',2'-tetrafluoretil)- $\alpha,\alpha$ -N-trimetilbencilamina.

EJEMPLO 44

4-(2'-Fenil-1',1',2',2'-tetrafluoretil)- $\alpha,\alpha$ ,N,N-tetrametil-  
bencilamina

A.  $\alpha,\alpha$ ,N,N-Tetrametilbencilamina

25 Se trata 67,6 g (0,5 moles) de  $\alpha,\alpha$ -dimetilbencil-  
amina por el procedimiento del Ejemplo 42 para dar



FEB. 1971

1  $\alpha, \alpha, N, N$ -tetrametilbencilamina.

B. 4-(2'-Fenil-1',1',2',2'-tetrafluoretil)- $\alpha, \alpha, N, N$ -tetrametilbencilamina

5 Por el método del Ejemplo 2 A-H, se tratan 65,3 g (0,4 moles) de  $\alpha, \alpha, N, N$ -tetrametilbencilamina para obtener 4-(2'-fenil-1',1',2',2'-tetrafluoretil)- $\alpha, \alpha, N, N$ -tetrametilbencilamina.

EJEMPLO 45

10 N-Butil-4-(2'-fenil-1',1',2',2'-tetrafluoretil)- $\alpha, \alpha, N$ -trimetilbencilamina

15 Se calientan a reflujo 0,325 g (0,001 moles) de 4-(2-fenil-1',1',2',2'-tetrafluoretil)- $\alpha, \alpha, N$ -trimetilbencilamina y 0,368 g (0,002 moles) de yoduro de n-butilo en 7 ml de piridina, durante 3 horas. La mezcla se concentra a sequedad en vacío. El residuo se recoge en benceno-agua, la capa acuosa se lava con benceno y se secan los extractos bencénicos combinados ( $MgSO_4$ ). La solución se concentra a sequedad en vacío y el residuo se cristaliza en acetato de etilo-n-hexano para dar N-butil-4-(2'-fenil-1',1',2',2'-tetrafluoretil)- $\alpha, \alpha, N$ -trimetilbencilamina.

EJEMPLO 46

20 N,N-Dibutil-4-(2'-fenil-1',1',2',2'-tetrafluoretil)- $\alpha, \alpha$ -dimetilbencilamina

25 Se calientan a reflujo durante 6 horas 3,11 g (0,01 moles) de 4-(2'-fenil-1',1',2',2'-tetrafluoretil)- $\alpha, \alpha$ -dimetilbencilamina, 5,52 g (0,03 moles) de yoduro de

387920



FEB 1971

1 n-butilo y 30 ml de piridina. La mezcla se concentra a se-  
quedad en vacío. El residuo se recoge en benceno-agua, la  
capa acuosa se lava con benceno y los extractos bencénicos  
combinados se secan ( $MgSO_4$ ). La solución bencénica se cro-  
5 matografía sobre gel de sílice y el producto se eluye con  
cloroformo metanólico. El eluato se concentra a sequedad en  
vacío y el residuo se cristaliza en acetato de etilo-n-hexa-  
no para dar N,N-dibutil-4-(2'-fenil-1',1',2',2'-tetrafluor-  
etil)- $\alpha,\alpha$ -dimetilbencilamina.

10 EJEMPLO 47

4-(2'-Fenil-1',1',2',2'-tetrafluoretil)- $\alpha,\alpha$ ,N-trimetil-  
bencilamina

A lo largo de 2 horas se añaden 3,39 g (0,01 mo-  
les) de 4-(2'-fenil-1',1',2',2'-tetrafluoretil)- $\alpha,\alpha$ ,N,N-  
15 tetrametilbencilamina en 30 ml de benceno sobre 1,17 g  
(0,011 moles) de bromuro de cianógeno en 10 ml de bence-  
no, a la temperatura ambiente. La mezcla se calienta a re-  
flujo durante 2 horas, se enfría y se extrae con ácido  
clorhídrico 2 N. El benceno se concentra a sequedad y el  
20 residuo se hidroliza a reflujo durante 4 horas con 50 ml  
de ácido clorhídrico 6 N. Se enfría la mezcla, se extrae  
con éter y la fase acuosa se alcaliniza hasta pH 11, con  
hidróxido sódico al 50 % a 10-15°. La mezcla se extrae  
con benceno, el extracto bencénico se lava con agua, se  
25 seca ( $K_2CO_3$ ) y se concentra a sequedad bajo presión redu-

387920



FEB. 1977

1 cida. El residuo se recristaliza en metanol-n-hexano para  
obtener 4-(2'-fenil-1',1',2',2'-tetrafluoretil)- $\alpha$ , $\alpha$ ,N-tri-  
metilbencilamina.

EJEMPLO 48

5 2-(2'-Fenil-1',1',2',2'-tetrafluoretil)-N,N-dimetilbencil-  
amina

Por el método del Ejemplo 42, se convierten 0,05  
moles de 2-(2'-fenil-1',1',2',2'-tetrafluoretil)bencilamina  
en 2-(2'-fenil-1',1',2',2'-tetrafluoretil)-N,N-dimetilben-  
cila-  
10 cilamina.

EJEMPLO 49

2-(2'-Fenil-1',1',2',2'-tetrafluoretil)-N-metilbencilamina

Por el método del Ejemplo 43, se convierten 0,01 mo-  
les de N,N-dimetil-2-(2'-fenil-1',1',2',2'-tetrafluoretil)-  
bencilamina en 2-(2'-fenil-1',1',2',2'-tetrafluoretil)-N-  
15 metilbencilamina.

EJEMPLO 50

2-(2'-Fenil-1',1',2',2'-tetrafluoretil)-N,N-dimetilbencil-  
amina

20 A. 2-Clorometil-N,N-dimetilbencilamina

Por el método del Ejemplo 42, se convierten 0,5 mo-  
les de 2-clorometilbencilamina en 2-clorometil-N,N-dime-  
tilbencilamina.

B. 2-(2'-Fenil-1',1',2',2'-tetrafluoretil)-N,N-dimetil-  
bencilamina

25 Por el método del Ejemplo 24, Etapas A a H, se

387920



1971

1 convierte 2-clorometil-N,N-dimetilbencilamina en 2-(2'-  
fenil-1',1',2',2'-tetrafluoretil)-N,N-dimetilbencilamina.

EJEMPLO 51

2-(2'-Fenil-1',1',2',2'-tetrafluoretil)-N-metilbencilamina

5 A. 2-Clorometil-N-metilbencilamina

Por el método del Ejemplo 43, se convierte la 2-clo-  
rometil-N,N-dimetilbencilamina del Ejemplo 50, Etapa A, en  
2-clorometil-N-metilbencilamina.

B. 2-(2'-Fenil-1',1',2',2'-tetrafluoretil)-N-metilbencil-  
10 amina

Por el método del Ejemplo 24, Etapas A a H, se con-  
vierte la 2-clorometil-N-metil-bencilamina en 2-(2'-fenil-  
1',1',2',2'-tetrafluoretil)-N-metilbencilamina.

EJEMPLO 52

15 A. 4-(2'-Fenil-1',1',2',2'-tetrafluoretil)-N-bencil- $\alpha$ , $\alpha$ -  
dimetilbencilamina

Se añaden 3,11 g (0,01 moles) de 4-(2'-fenil-  
1',1',2',2'-tetrafluoretil- $\alpha$ , $\alpha$ -dimetilbencilamina en 30 ml  
de piridina sobre 1,17 g (0,011 moles) de bencilaldehido  
20 recién destilado y la mezcla se agita a la temperatura  
ambiente durante 2 horas. La mezcla se hidrogena sobre 0,5 g  
de paladio al 5 % en carbón a 25° y 1-3 atmósferas de pre-  
sión. Se interrumpe la hidrogenación cuando la absorción  
de hidrógeno es de 1 mol por mol de amina. Se filtra la  
mezcla, se lava con benceno y el filtrado se lleva a se-  
25 quedad en vacío. El residuo se cristaliza en acetona-n-



FEB 1971

1 hexano para obtener 4-(2'-fenil-1',1',2',2'-tetrafluoretil)-  
N-bencil- $\alpha,\alpha$ -dimetilbencilamina.

B. 4-(2'-Fenil-1',1',2',2'-tetrafluoretil)-N-bencil- $\alpha,\alpha$ -  
N-trimetilbencilamina

5 Por el método del Ejemplo 42, se convierte 4-(2'-  
fenil-1',1',2',2'-tetrafluoretil)-N-bencil- $\alpha,\alpha$ -dimetilben-  
cila $\alpha,\alpha$ -N-trimetilbencilamina en 4-(2'-fenil-1',1',2',2'-tetrafluoretil)-N-ben-  
cil- $\alpha,\alpha$ -N-trimetilbencilamina.

C. 4-(2'-Fenil-1',1',2',2'-tetrafluoretil)- $\alpha,\alpha$ -N-trime-  
tilbencilamina

10

Se disuelven 0,401 g (0,001 moles) de 4-(2'-fenil-  
1',1',2',2'-tetrafluoretil)-N-bencil- $\alpha,\alpha$ -N-trimetilbencil-  
amina de la sección anterior en 20 ml de ácido acético y  
se hidrogena a la temperatura ambiente y 3 atmósferas de  
15 presión sobre 0,3 g de paladio al 10 % en carbón. Cuando  
la absorción de hidrógeno es 0,001 moles, se purga la mez-  
cla, se filtra, se lava y los filtrados combinados se lle-  
van a sequedad en vacío. El residuo se cristaliza en meta-  
nol-n-hexano para dar 4-(2'-fenil-1',1',2',2'-tetrafluor-  
etil)- $\alpha,\alpha$ -N-trimetilbencilamina.

20

#### EJEMPLO 53

A. 2-(2'-Fenil-1',1',2',2'-tetrafluoretil)-N-(p-dimetil-  
aminobencil)bencilamina

25

Por el método del Ejemplo 42, se convierte 2-(2'-  
fenil-1',1',2',2'-tetrafluoretil)-N-(p-dimetilaminobencil)-  
bencilamina en el compuesto del título.



No. 387.920

1973

387920

1 B. 2-(2'-Fenil-1',1',2',2'-tetrafluoretil)-N-(p-dimetil-  
aminobencil)-N-metilbencilamina

Por el método del Ejemplo 42, se convierte 2-(2'-  
fenil-1',1',2',2'-tetrafluoretil)-N-(p-dimetilaminobencil)-  
5 bencilamina en el compuesto del título.

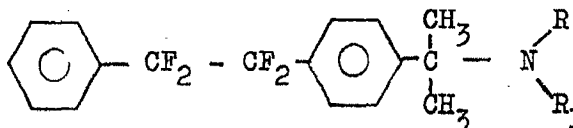
C. 2-(2'-Fenil-1',1',2',2'-tetrafluoretil)-N-metilbencil-  
amina

Por el método del Ejemplo 52, se convierte 2-(2'-  
fenil-1',1',2',2'-tetrafluoretil)-N-(p-dimetilaminobencil)-  
N-metilbencilamina en 2-(2'-fenil-1',1',2',2'-tetrafluor-  
10 etil)-N-metilbencilamina.

En resumen, la Patente de Invención que se solici-  
ta, deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

15 1. Un procedimiento para la preparación de bencila  
minas sustituidas, de fórmula:



20 donde R y R<sub>1</sub> representan hidrógeno o alquilo inferior, que  
comprende la fluoración del correspondiente derivado de hi-  
drocloruro de 4-(2-fenil-1, 1,2,2-tetracloroetil)- $\alpha,\alpha$ -di-  
metilbencilamina empleando una mezcla de óxido mercúrico y  
fluoruro de hidrógeno anhidro.

25 2. Se reivindica por último como objeto sobre el -

387920



1 que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:  
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE BENCILAMINAS SUS-  
TITUIDAS.

5 Todo tal y como quedá descrito y reivindicado en  
la presente Memoria descriptiva que consta de ochenta y -  
seis páginas mecanografiadas.

Madrid, 3 de febrero de 1971

BERNARDO UNGRIA  
P.P.

10

15

20

25