

428968

-4 SET. 1974

P.- 58.161

Hoe73/T237

MEMORIA DESCRIPTIVA

Int. Cl. C07C, A61K

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años.

A nombre de HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT

entidad alemana

establecida en 6230 Frankfurt/Main 80, República Federal  
Alemana

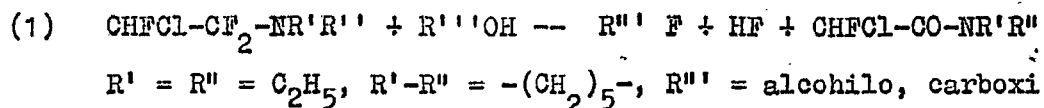
por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 1,2,2,2-TE  
TRAFLUOROETIL-ETERES"

(Clase Internacional C07c)

**POOR  
QUALITY**

Es sabido, haciendo reaccionar por adición fluoruro de hidrógeno con el trifluorovinil-trifluorometiléter  $\text{CF}_2=\text{CF}-\text{O}-\text{CF}_3$  difícilmente accesible, preparar el 1,2,2,2-tetrafluoroetil-trifluorometiléter  $\text{CF}_3\text{CHF}-\text{O}-\text{CF}_3$  (Zh. Obshch. Khim. 34, 2802 (1964); C.A. 61, 15969).

Es sabido además que el intercambio de un grupo hidroxilo en alcoholes alifáticos primarios y secundarios así como en ácidos carboxílicos alifáticos por un átomo de flúor por reacción de los alcoholes o ácidos carboxílicos mencionados con N-(1,1,2-trifluoro-2-cloroetil)-dietilamina o -piperidina, con formación de fluoruros de alcohol o fluoruros de ácido, puede llevarse a cabo según el esquema (1) (F. Liska, Chem. Listy 66, 189 (1972)).



En este caso, grupos carbonilo, éster o amino que se encuentran en el radical  $\text{R}'''$  en contigüidad al grupo hidroxilo no obstaculizan el intercambio de OH por F. Átomos de halógeno contiguos ejercen por el contrario, dependiendo de su grado de electronegatividad, ejercen una influencia diversa sobre los sustituyentes.

Por ejemplo, la reacción de acuerdo con el esquema  
(1) para  $C_6H_5-CH(OH)-CHBr_2$  transcurre según lo espe-  
rado con formación de  $C_6H_5-CHF-CHBr_2$ , pero en el ca-  
so de  $C_6H_5-CH(OH)-CCl_3$ , con el grupo triclorometilo  
5 fuertemente atractor de electrones en posición  $\alpha$  con  
respecto al grupo hidroxilo, se produce no obstante en  
las mismas condiciones una esterificación para formar  
 $C_6H_5-CH(OCOCHFCl)CCl_3$  (E.D. Bergmann y A.M. Cohen,  
Israel J. Chem. 8, 925 (1970)).

10 Objeto del invento son 1,2,2,2-tetrafluoroetil-  
-éteres de la fórmula general

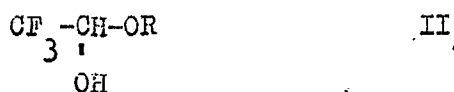


15 en la que R significa un radical alcohilo de cadena  
recta o ramificada con 1 a 6 átomos de carbono, el  
radical  $C-CH_2CH_{3-n}X_n$ , en que n es 1 a 3 y X es flúor  
y/o cloro, o el radical  $-(CH_2)_m-OCHF-CF_3$  en que m es  
2 a 4.

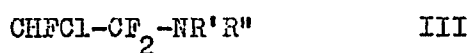
20 Se prefieren radicales R con 1 a 4 átomos  
de carbono, especialmente 1 a 2 átomos de carbono,  
preferiblemente metilo y etilo.

Objeto del invento es además un procedimien-  
to para la preparación de los mencionados 1,2,2,2-te-  
trafluoroetil-éteres, que está caracterizado porque  
25 a) se hace reaccionar un fluoral-semiacetal de la

fórmula general II



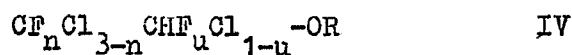
5 en la que R tiene los significados mencionados con ocasión de la fórmula I, con una amina de la fórmula general III



10 en donde R' y R'' pueden ser iguales o diferentes y significan radicales alcohilo de cadena recta o ramificada con 1 a 6 átomos de carbono o el radical ciclohexilo, o en donde R' y R'' forman conjuntamente un radical alcohileno con 4 ó 5 átomos de carbono, en el cual una  
15 cadena de C puede estar interrumpida también por un átomo de O; o

b) se hace reaccionar un fluoral-semiacetal de la fórmula general II con tetrafluoruro de azufre; o

c) se somete a fluoración de manera en sí conocida a  
20 un 1,2,2,2-tetrahalogenoetil-éter de la fórmula general IV

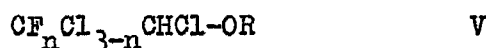


en donde R tiene los significados mencionados con ocasión de la fórmula I, u es 0 ó 1, y n, en el caso en  
25

que u represente 1, puede ser 1 ó 2, preferiblemente 2, así como, en el caso en que u represente 0, puede ser 1 a 3, especialmente 2 o 3, especialmente con fluoruro de hidrógeno en presencia de un catalizador de fluoración, o

5

d) se hace reaccionar un 1,2,2,2-trihalogeno-1-cloroetil-éter de la fórmula general V



10

en donde R tiene los significados mencionados con ocasión de la fórmula I, y n puede ser 1 a 3, preferiblemente 2 o 3, con difluoruro de mercurio, y a continuación, en el caso que n signifique 1 ó 2, se hace reaccionar ulteriormente el producto de reacción de acuerdo con el modo de procedimiento c).

15

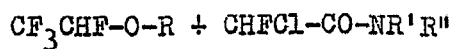
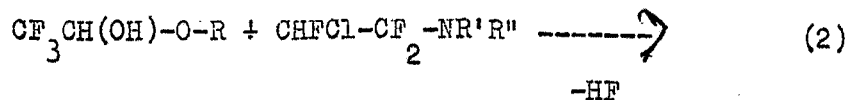
Se prefiere el modo de procedimiento a).

Objeto del invento son además anestésicos por inhalación que están caracterizados por un contenido de un compuesto de la fórmula I, la utilización de compuestos de la fórmula I como anestésicos por inhalación, así como un procedimiento para narcotizar a seres vivos con utilización de compuestos de la fórmula I.

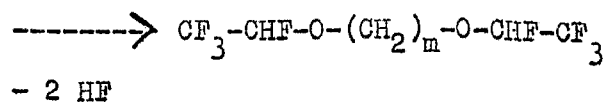
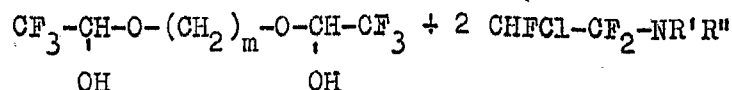
20

La reacción de acuerdo con el modo de procedimiento a) transcurre según el esquema (2):

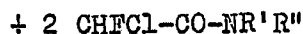
25



5 o, caso de que R sea  $-(\text{CH}_2)_m-\text{O}-\underset{\text{OH}}{\text{CH}}-\text{CF}_3$  :



10



15

20

25

Esta reacción hubo de ser considerada como sorprendente por varias razones. Según las experiencias hasta ahora obtenidas (C.T. Mason, C. C. Allain, J. Am. Chem. Soc. 78, 1682 (1956)) debía suponerse que no es posible el reemplazamiento de grupos OH en semiacetales por flúor con formación de éteres monofluorados en posición  $\alpha$ . Además, es sabido que semiacetales, en presencia de ácidos, son desdoblados catalíticamente para dar los correspondientes aldehidos y alcoholes; por lo tanto, era de esperar el desdoblamiento de los fluoral-semiacetales de la fórmula II por el efecto catalítico del fluoruro de hidrógeno que resulta según el esquema (2) para dar fluoral y los correspondientes alcoholes, después de lo cual,

entonces, de acuerdo con el esquema (1), debían obtenerse fluoruros de alcohol y no, según el esquema (2), 1,2,2,2-tetrafluoroetil-éteres de la fórmula I.

Además de ello, es sorprendente que la reacción de acuerdo con el esquema (2) conduzca a 1,2,2,2-tetrafluoroetil-éteres (I) a pesar de que el grupo OH, tal como se presenta en los fluoral-semiacetales (II), que está contiguo al grupo trifluorometilo es muy intensamente atractor de electrones y por lo tanto era de esperar una esterificación para formar  $CF_3-CH(OCOCHFCl)-OR$  ó  $CF_3CH(OCOCHFCl)-O-Y-O-CH(OCOCHFCl)CF_3$ .

Los fluoral-semiacetales de la fórmula II son preparados de manera conocida a partir de fluoral  $CF_3CHO$  y de los correspondientes alcoholes. Además, se obtienen también de acuerdo con la DOS 2 139 211 a partir del aducto con fluoruro de hidrógeno del fluoral  $CF_3CHO.HF$  por reacción con correspondientes alcoholes y subsiguiente eliminación del fluoruro de hidrógeno en exceso por reacción con un compuesto de Si para formar el  $SiF_4$  volátil. Como componente alcohol entran en consideración de manera enteramente general alcoholes alifáticos, cíclicos y aromáticos, así como también polialcoholes, siempre que sean capaces de formar semiacetales. Se prefieren metanol,

etanol, propanol, isopropanol, glicol, y además butanol, pentanol, hexanol, así como los correspondientes alcoholes ramificados, ciclohexanol, propilenglicol o los diferentes butandioles, así como etanol halogenado una a tres veces en posición 2 tal como cloro-, difluoro-, fluorocloro-, dicloro-, difluorocloro-, diclorofluoro-, tricloro- y especialmente trifluoro-etanol.

Las aminas de la fórmula III, que sirven como agentes de fluoración, pueden ser preparadas de manera conocida a partir de trifluorocloro-etileno y aminas secundarias (L.H. Knox y otros, J. Org. Chem. 29, (1964), 2187). En este caso no es crítico, para la capacidad del grupo  $CF_2$  para reaccionar, cuales sean los radicales hidrocarbonados que forman el grupo  $R^I R^{II}$ .

Así, por ejemplo, en calidad de agente de fluoración se pueden emplear:

N-(1,1,2-trifluoro-2-cloroetil)-dimetilamina, -dietilamina, -dipropilamina, -dibutilamina, -d ciclohexilamina, -metiletilamina, -metilciclohexilamina, -piperidina o -morfolina. Preferiblemente se utilizan N-(1,1,2-trifluoro-2-cloroetil)-dietilamina o -piperidina.

De acuerdo con el esquema (2) reaccionan 1 mol de  $CF_3CH(OH)-OR$  con 1 mol de  $CHFCl-CF_2-NR^I R^{II}$  o 1

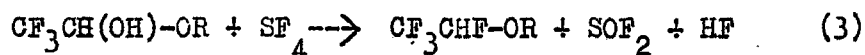
mol de  $\text{CF}_3\text{CH}(\text{OH})-\text{O}-(\text{CH}_2)_m-\text{O}-\text{CH}(\text{OH})-\text{CF}_3$  con 2 moles de  $\text{CHFCl}-\text{CF}_2-\text{NR}'\text{R}''$  para formar los 1,2,2,2-tetrafluoroetil-éteres I. Para lograr un mayor rendimiento es ventajoso hacer reaccionar  $\text{CHFCl}-\text{CF}_2-\text{NR}'\text{R}''$  con un exceso hasta de 100% en moles, preferiblemente de 5 a 50% en moles, especialmente de 10 a 30% en moles de la cantidad equivalente.

La reacción de acuerdo con el invento se puede llevar a cabo en un amplio margen de temperaturas, en general a temperaturas de  $-30$  a  $+100^\circ\text{C}$ , preferiblemente en el margen de  $-10$  a  $+50^\circ\text{C}$ .

La reacción exotérmica, en la cual se procura una buena evacuación del calor convenientemente por agitación y enfriamiento, transcurre también en ausencia de disolventes. Con el fin de lograr una reacción uniforme es ventajoso, no obstante, añadir disolventes tales como cloruro de metileno, tetrahidrofurano, dietiléter, diisopropiléter, di-n-butiléter o di-n-hexiléter. En este caso se escoge convenientemente el disolvente dependiendo de su punto de ebullición de manera tal que pueda efectuarse una buena separación por destilación del producto de reacción. Preferiblemente, desde este punto de vista, se trabaja en dietiléter o di-n-butiléter.

El procedimiento de acuerdo con el invento se lleva a cabo, por ejemplo, disponiendo previamente una amina de la fórmula III juntamente con un disolvente, y añadiendo gota a gota con agitación el fluoral-semiacetal de la fórmula II. Después de dejar reposar durante varias horas la mezcla de reacción, ahora homogénea, a la temperatura ambiente, el producto de reacción, con el fin de eliminar fluoruro de hidrógeno, es lavado primero con agua y a continuación con solución de bicarbonato hasta reacción neutra, destruyéndose simultáneamente  $\text{CHFCl-CF}_2\text{-NR'R''}$  en exceso mediante reacción con las aguas de lavado. Por separación de la fase acuosa y subsiguiente secado y destilación de la fase orgánica se obtiene el 1,2,2,2-tetrafluoroetiléter de acuerdo con el invento.

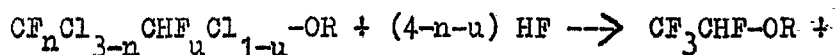
La reacción de acuerdo con el modo de procedimiento b) transcurre de acuerdo con la ecuación (3).



Se hace reaccionar preferiblemente 1 mol del fluoral-semiacetal a una temperatura de 20 a 60°C con 1 a 1,5 moles, preferiblemente 1,2 moles de  $\text{SF}_4$ , con agitación en autoclave, bajo la presión propia del tetrafluoruro de azufre. El tiempo de reacción es de

aproximadamente 24 horas. Después de desgasificar, la fase líquida es lavada con agua y con solución de bicarbonato hasta la reacción neutra, y a continuación es secada de modo usual y destilada fraccionadamente.

5 La reacción de acuerdo con el modo de procedimiento c) transcurre según la ecuación (4)



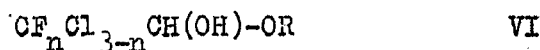
10  $(4-n-u) \text{HCl}$  (4)

El 1,2,2,2-tetrahalogeno-etil-éter de la fórmula IV es conducido, por ejemplo en forma gaseosa, juntamente con una cantidad, convenientemente mayor que la estequiométrica, de fluoruro de hidrógeno a una temperatura de 150 a 350°C sobre oxifluoruro de cromo en calidad de catalizador. Preferiblemente se utiliza aproximadamente una cantidad 2 a 6 veces mayor que la estequiométrica de fluoruro de hidrógeno. Los productos de reacción son recogidos, en general en forma gaseosa, en agua, con el fin de separar hidrácidos halogenados. La fase orgánica puede ser tratada con solución de bicarbonato, ser secada de modo usual y ser destilada fraccionadamente.

20 Como catalizador pueden utilizarse, por ejemplo, también los compuestos de antimonio conocidos

como catalizadores de fluoración, trabajándose entonces en fase líquida y en un autoclave.

Los compuestos de la fórmula IV, que sirven como productos de partida para este modo de procedimiento, pueden ser preparados, en el caso en que  $u = 0$ , de acuerdo con, o de manera análoga a, S.M. McElvain y M.J. Curry (J. Am. Chem. Soc. 70, 3784 (1948)) o de acuerdo con la memoria de patente de los Estados Unidos 2.870.219, por reacción de un semiacetal de la fórmula VI



en solución etérea, con cloruro de tionilo en presencia de piridina. Los semiacetales de la fórmula VI pueden obtenerse por reacción de adición de un correspondiente alcohol con monofluorodichloroacetaldehído, difluoromonocloroacetaldehído y - tal como ya se describió arriba trifluoroacetaldehído (fluoral). En particular como productos de partida de la fórmula IV en que  $u = 0$ , pueden servir por ejemplo:

1,2,2-tricloro-2-fluoroetil-metiléter, -etiléter, -n-propil-éter, n-hexiléter, -2'-cloroetiléter, -2',2'-fluorocloroetiléter, -2',2',2'-trifluoroetiléter, glicol-1,2-bis(1,2,2-tricloro-2-fluoroetil)-éter,

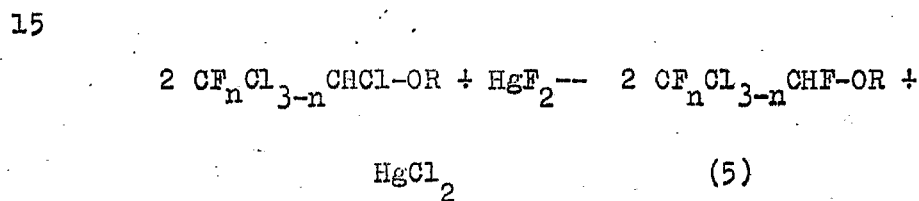
1,2-dicloro-2,2-difluoroetil-metiléter, -etiléter,  
-isopropiléter, -n-hexiléter, -2'-cloroetiléter,  
-2',2'-dicloroetiléter, -2',2'-fluorocloroetiléter,  
-2',2'-difluoroetiléter, -2',2',2'-trifluoroetiléter,  
5 glicol-1,2-bis-(1,2-dicloro-2,2-difluoroetil)-éter,  
butandiol-1,3-bis-(1,2-dicloro-2,2-difluoroetil)-éter  
y 2,2,2-trifluoro-1-cloroetil-metiléter, -etiléter,  
-n-propiléter, -isopropiléter, -n-hexiléter, -ciclo-  
hexiléter, -2'-cloroetiléter, -2',2'-dicloroetiléter,  
10 -2',2'-clorofluoroetiléter, -2',2'-difluoroetiléter,  
-2',2',2'-diclorofluoroetiléter, -2',2',2'-difluoro-  
cloroetiléter, -2',2',2'-tricloroetiléter, -2',2',2'-  
trifluoroetiléter, glicol-1,2-bis-(2,2,2-trifluoro-1-  
cloroetil)-éter, propilenglicol-1,2-bis-(2,2,2-tri-  
15 fluoro-1-cloroetil)-éter y butandiol-1,4-bis(2,2,2-tri-  
fluoro-1-cloroetil)-éter.

Los compuestos de partida para el modo de  
procedimiento c), con la fórmula IV en el caso en que  
n = 1, pueden ser preparados de manera análoga a los  
20 modos de procedimiento a) y b) de acuerdo con el inven-  
to, por reacción de un semiacetal de la fórmula VI con  
una amina de la fórmula III o con tetrafluoruro de azu-  
fre. Como productos de partida IV en que m = 1 pueden  
servir, por ejemplo:

25 1,2-difluoro-2,2-dicloroetil-metiléter, -etiléter, -n-

-propiléter, -n-hexiléter, -2'-cloroetiléter,  
 -2',2'-clorofluoroetiléter, -2',2',2'-trifluoro-  
 etiléter, glicol-1,2-bis-(1,2-difluoro-2,2-dicloro-  
 roetil)-éter y  
 5 1,2,2-trifluoro-2-cloroetil-metiléter, -etiléter,  
 -isopropiléter, -n-hexiléter, -2'-cloroetiléter,  
 -2',2'-dicloroetiléter, -2',2'-clorofluoroetiléter,  
 -2',2'-difluoroetiléter, -2',2',2'-trifluoroetiléter,  
 glicol-1,2-bis-(1,2,2-trifluoro-2-cloroetil)-éter  
 10 así como butandiol-1,3-bis-(1,2,2-trifluoro-2-cloro-  
 etil)-éter.

La reacción de acuerdo con el modo de pro-  
 cedimiento d) transcurre de acuerdo con la ecuación  
 (5).



Por ejemplo, se añaden lentamente y con  
 20 intensa agitación a 1 mol de  $\text{HgF}_2$  aproximadamente  
 2 moles del 2,2,2-trihalogeno-1-cloroetiléter de  
 la fórmula V. La temperatura de reacción se encuen-  
 tra dentro del margen de 0 a + 50°C, preferiblemen-  
 te a la temperatura ambiente.

25 El  $\text{HgCl}_2$  formado en la reacción es separado

por filtración y el producto de reacción es destilado fraccionadamente.

Los productos de partida de la fórmula V para el modo de procedimiento d) mencionado son idénticos a los de la fórmula IV en que  $u = 0$ .

Los productos  $CF_n Cl_{3-n} CHF-OR$  de la reacción de compuestos de la fórmula V con  $HgF_2$ , son hechos reaccionar, en los casos en que  $n = 1$  y  $n = 2$ , a continuación, de acuerdo con el modo de procedimiento c), para formar los productos finales de la fórmula I de acuerdo con el invento.

De acuerdo con el invento, en cuanto a 1,2,2,2-tetrafluoroetil-éteres de la fórmula I pueden obtenerse, por ejemplo,:

1,2,2,2-tetrafluoro-etil-metiléter, -etiléter, -n-propiléter, -isopropiléter, -n-butiléter, -n-hexiléter, -ciclohexiléter, -2'-cloroetiléter, -2',2'-dicloroetiléter, -2',2'-clorofluoroetiléter, -2',2'-difluoroetiléter, -2',2',2'-tricloroetiléter, -2',2',2'-diclorofluoroetiléter, -2',2',2'-clorodifluoroetiléter, -2',2',2'-trifluoroetiléter, glicol-1,2-bis-(1,2,2,2-tetrafluoroetil)-éter, propandiol-1,2-bis-(1,2,2,2-tetrafluoroetil)-éter, butandiol-1,2-bis-(1,2,2,2-tetrafluoroetil)-éter y butandiol-1,4-bis-(1,2,2,2-tetrafluoroetil)-éter.

Los 1,2,2,2-tetrafluoroetil-éteres de acuerdo con el invento son líquidos incoloros, fácilmente móviles, con olor débil y agradable. Son completamente miscibles con otros líquidos orgánicos y poseen un buen poder disolvente, especialmente para olefinas fluoradas y otros compuestos orgánicos que contienen flúor.

Las propiedades físicas y los datos espectroscópicos de los compuestos de acuerdo con el invento de la fórmula (I)  $\text{CF}_3\text{CHF-OR}$  en que  $\text{R} = \text{CH}_3$  ó  $\text{C}_2\text{H}_5$ , están recopilados en la Tabla 1.

Tabla 1

Compuesto	$\text{CF}_3\text{CHF-OCH}_3$	$\text{CF}_3\text{CHF-OC}_2\text{H}_5$
Peso molecular	132	146
Punto de ebullición ( $^{\circ}\text{C}$ )	38-39/768 mm	56-58/766 mm
Espectro de RMN/ $^{-1}\text{H}$	$\delta = 3,68$ ppm (d, $J=3\text{Hz}$ , $\text{CH}_3$ )	$\delta = 1,30$ ppm (t, $J=7\text{Hz}$ , $\text{CH}_3$ )
	$\delta = 5,32$ ppm (dq, $J_d=61\text{Hz}$ , $J_q=3\text{Hz}$ , CH)	$\delta = 3,91$ ppm (m, $J=3\text{Hz}$ , $\text{CH}_2$ )
		$\delta = 5,37$ ppm (dq, $J_d=61$ Hz $J_q=3\text{Hz}$ , CH)

Los compuestos de acuerdo con el invento pueden utilizarse como narcóticos por inhalación. Son difícilmente combustibles en condiciones normales y son estables frente a la llamada cal respiratoria, que usualmente es utilizada para la absorción de  $\text{CO}_2$  a partir del aire de respiración en aparatos de narcosis y consta, por ejemplo, de una mezcla de  $\text{Ca}(\text{OH})_2$  y  $\text{Ba}(\text{OH})_2$ .

Su gran estabilidad debe ser considerada como sorprendente, ya que incluso compuestos conocidos con constitución afín, tales como  $\text{CCl}_3\text{CHCl}-\text{OCH}_3$  y  $\text{CCl}_3\text{CHF}-\text{OCH}_3$ , son  $\alpha$ -halogenoéteres muy reactivos, inestables frente a ácidos así como también frente a bases.

Los compuestos de acuerdo con el invento pueden ser utilizados además como productos intermedios para la preparación de otros narcóticos.

Especialmente los homólogos inferiores fácilmente volátiles  $\text{CF}_3\text{CHF}-\text{OCH}_3$  y  $\text{CF}_3\text{CHF}-\text{OC}_2\text{H}_5$ , y también los derivados, dos o tres veces fluorados en posición 2 del radical etilo, del compuesto antes mencionado, muestran un efecto anestésico muy bueno en seres vivos narcotizables.

Por razón de sus puntos de ebullición relativamente bajos, estos compuestos pueden ser añadidos de

manera sencilla y controlada a mezclas respiratorias, que debido a suficientes concentraciones de oxígeno garantizan el mantenimiento de la vida durante la narcosis.

5 El efecto de los éteres de acuerdo con el invento como narcóticos por inhalación se desprende de los resultados de un ensayo farmacológico, en el cual se comparó el compuesto  $CF_3CHR-O-CH_3$  con dietiléter.

10 La investigación farmacológica se llevó a cabo sometiendo a grupos de cuatro ratones, en una campana de vidrio cerrada de 26 litros de capacidad, a mezclas para narcosis que habían sido preparadas por evaporación del (1,2,2,2-tetrafluoro-etil)-metiléter reivindicado, en diferentes cantidades. Los  
15 animales permanecieron en cada caso durante un período de 10 minutos en la cámara gaseosa. Se observaron el transcurso de la narcosis así como el nuevo despertar de los animales.

20 En la siguiente Tabla 2 se indican el tiempo  $t_I$  que transcurre hasta la iniciación de la etapa de tolerancia y el tiempo  $t_{II}$  que transcurre hasta el nuevo despertar de los ratones, en función de la concentración del agente narcótico (ml de líquido evaporado por 26 litros de aire).  
25

Tabla 2

Sustancia	5,0 ml/26 litros		7,5 ml/26 litros		10,0 ml/26 litros	
	$t_I$	$t_{II}$	$t_I$	$t_{II}$	$t_I$	$t_{II}$
$CF_3CHF-OCH_3$			3'05"	2'15"	2'30"	2'20"
$C_2H_5-O-C_2H_5$ (agente comparativo)	4'50"	3'			2'50"	5'30"

La comparación de los resultados de ensayo muestra que el éter de acuerdo con el invento se caracteriza por un tiempo de recuperación ( $t_{II}$ ) más favorable y más corto. De este modo se disminuye ampliamente el peligro de efectos secundarios, que son provocados por la anoxia, especialmente del músculo cardiaco y de los órganos parenquimatosos, especialmente del hígado, que aparece durante la narcosis.

Los éteres de acuerdo con el invento pueden ser empleados también junto con otros anestésicos por inhalación, tales como por ejemplo gas hilarante o dietiléter, además junto con otros agentes auxiliares anestésicos y terapéuticos, tales como por ejemplo agentes relajadores de los músculos, barbituratos y expansores de plasma, tal como se exige con frecuencia la moderna narcosis en combinación.

### Ejemplo 1

5 En un matraz de cuatro bocas de 2 litros con termómetro, agitador, embudo de goteo y un refrigerante de reflujo enfriado con hielo/agua se disponen previamente 680 g (3,6 moles) de N-(1,1,2-trifluoro-2-cloroetil)-dietilamina y 800 ml de di-n-butiléter anhidro y a 0°C se añaden gota a gota 390 g (3,0 moles) de fluoral-metilsemiacetal en el espacio de 3 horas. Después de ello se deja llegar a la mezcla lentamente a la temperatura ambiente, y tras reposar durante la noche se la lava con agua y con solución de bicarbonato para la eliminación del fluoruro de hidrógeno. Después de secar con sulfato de magnesio y pentóxido de fósforo se separa por destilación 1,2,2,2-tetrafluoroetil-metiléter sobre una columna con cuerpos de relleno.

15 Rendimiento: 272 g = 68,5% de la teoría, Punto de ebullición 38° - 39°C/768 mm

$\text{CF}_3\text{CHF-O-CH}_3$                       Peso molecular 132

20 Análisis:

calc.: C 27,3%; H 3,0%; F 57,7%

enc.: C 27,5%; H 3,0%; F 57,5%

### Ejemplo 2

25 En un matraz de cuatro bocas de 2 litros,

que está provisto de termómetro, embudo de goteo, agitador y un refrigerante de reflujo cerrado por un tubo con cloruro de calcio, se mezclan 481 g (2,4 moles) de N-(1,1,2-trifluoro-2-cloroetil)-piperidina con 600 ml de di-n-butiléter anhidro y se mezclan a 10°C en el espacio de 2 horas con 288 g (2,0 moles) de fluoraletilsemiacetal. Después de reposar durante la noche a la temperatura ambiente se separa el fluoruro de hidrógeno del producto por lavado con agua y con solución de bicarbonato. A continuación la fase etérea secada es sometida a una destilación fraccionada. Se obtienen 164 g (56%) de 1,2,2,2-tetrafluoroetiléter con un punto de ebullición de 56-58°C a 762 mm.

15  $\text{CF}_3\text{CHF}-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5$       Peso molecular 146.

Análisis:

calc.: C 32,8%; H 4,1%; F 52,0 %

enc.: C 32,4%; H 4,1%; F 52,0%

20 Ejemplo 3

En una solución de 330 g (1,76 moles) de N-(1,1,2-trifluoro-2-cloroetil)-dietilamina en 600 ml de dietiléter anhidro se incorporan, a través de un embudo de goteo a 0°C, en el espacio de 3 horas, 281 g (1,55 moles) de fluoral-2-cloroetilsemiacetal. Des-

25

pués de reposar durante la noche a la temperatura ambiente, el producto de reacción es lavado con agua y con solución de bicarbonato, es secado con  $MgSO_4$  y con  $P_2O_5$ , y es destilado. Primero se separa el dietiléter y a continuación, con un punto de ebullición de  $110^\circ-111^\circ C$  a 757 mm, se obtiene el 1,2,2,2-tetrafluoroetil-2'-cloroetiléter con un rendimiento de 213 g (76%).

$$n_D^{20} = 1,3466$$

10  $CF_3CHF-O-CH_2CH_2Cl$       Peso molecular 180,5

Análisis:

calc.: C 26,6%; H 2,8%; F 42,0%; Cl 19,6%

enc.: C 26,3%; H 2,8%; F 41,1%; Cl 19,8%

15 Análogamente, por reacción de N-(1,1,2-trifluoro-2-cloroetil)-dietilamina con fluoral-isopropilsemiacetal se obtienen: 1,2,2,2-tetrafluoroetil-isopropiléter, punto de ebullición  $72-73^\circ C/761$  mm.

Rendimiento: 45%

$$n_D^{20} = 1,3104$$

20  $CF_3CHF-O-CH(CH_3)_2$       Peso molecular 160

Análisis:

calc.: C 37,5%; H 5,0%; F 47,5%

enc.: C 37,4%; H 5,0%; F 46,3%

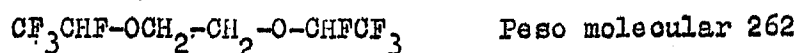
25 Partiendo de N-(1,1,2-trifluoro-2-cloroetil)-dietilamina se obtienen además de modo análogo:

por reacción con fluoral-n-propilsemiacetal: 1,2,2,2-tetrafluoroetil-n-propiléter, por reacción con fluoral-n-butil-semiacetal: 1,2,2,2-tetrafluoroetil-n-butiléter, por reacción con fluoral-n-pentilsemiacetal: 1,2,2,2-tetrafluoroetil-n-pentiléter, y por reacción con fluoral-n-hexil-semiacetal: 1,2,2,2-tetrafluoroetil-n-hexiléter.

#### Ejemplo 4

En una mezcla previamente dispuesta de 418 g (2,2 moles) de N-(1,1,2-trifluoro-2-cloroetil)-dietilamina y 500 ml de dietiléter anhidro se añaden gota a gota en el espacio de 3,5 horas 286 g (1,1 moles) de etilenglicol-bis-(fluoralsemiacetal). La temperatura de reacción es mantenida en 0°C por enfriamiento externo. Después de reposar durante la noche, el producto es lavado con agua y con solución de bicarbonato hasta la reacción neutra, es secado con  $MgSO_4$  y con  $P_2O_5$ , por destilación a presión normal es liberado de dietiléter y a continuación es fraccionado. Se obtienen 147 g (51%) de etilenglicol-bis-(1,2,2,2-tetrafluoroetil)-éter, punto de ebullición 69,5°C/29 mm.

$$n_D^{20} = 1,3089$$



Análisis:

calc.: C 27,4%; H 2,3%; F 58,0%

enc.: C 27,4%; H 2,3%; F 57,1%

Partiendo de N-(1,1,2-trifluoro-2-cloroetil)-  
5 -dietilamina se obtienen de manera análoga:

por reacción con propilenglicol-bis-(fluoral-semiacetal): propilenglicol-bis-(1,2,2,2-tetrafluoroetil)-  
-éter; por reacción con butan-1,4-diol-bis-(fluoral-semiacetal); butan-1,4-diol-bis-(1,2,2,2-tetrafluoro-  
10 etil)-éter.

Ejemplo 5

A una solución de 341 g (1,8 moles) de N-  
(1,1,2-trifluoro-2-cloroetil)-dietilamina en 400 ml  
15 de di-n-butiléter anhidro se añaden gota a gota a  
3°C en el espacio de tres horas 297 g (1,5 moles) de  
fluoral-2,2,2-trifluoroetil-semiacetal. Después de  
reposar durante la noche a la temperatura ambiente,  
el producto de reacción es lavado con agua y con so-  
20 lución de bicarbonato de sodio, es secado con  $MgSO_4$   
y con  $P_2O_5$  y es destilado. Se obtienen 233 g (78%)  
de 1,2,2,2-tetrafluoroetil-,2',2',2'-trifluoroetil-  
éter.

$CH_3CHF-O-CH_2CF_3$ , punto de ebullición 59 a 59,5°C/757  
25 mm. Peso molecular: 200.

La presente solicitud que corresponde a la presentada en República Federal Alemana, con fecha 10 de Agosto de 1.973, bajo el Número P 23 40 560.9, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

5

- REIVINDICACIONES -

10

Los puntos de invención propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

15

20

1ª.- Procedimiento para la preparación de 1,2,2,2-tetrafluoroetil-éteres de la fórmula general I



I

en la que R significa un radical alcoholilo de cadena recta o ramificada con 1 a 6 átomos de carbono,

25

1-4-76

el radical  $-\text{CH}_2-\text{CH}_{3-n}\text{X}_n$ , en donde n es 1 a 3 y X es flúor y/o cloro, o el radical  $-(\text{CH}_2)_m-\text{CHF}-\text{CF}_3$  en que m es 2 a 4, caracterizado porque se hace reaccionar un fluoral-semiacetal de la fórmula general II

5



en la que R tiene los significados mencionados con ocasión de la fórmula I, con una amina de la fórmula general III

10



en donde R' y R'' pueden ser iguales o diferentes y significan radicales alcohilo de cadena recta o ramificada con 1 a 6 átomos de carbono o el radical ciclohexilo, o en donde R' y R'' forman conjuntamente un radical alcohileno con 4 a 5 átomos de carbono, en el cual la cadena de C puede estar interrumpida también por un átomo de O.

15

2ª.- Procedimiento para la preparación de 1,2,2,2-tetrafluoroetil-éteres.

20

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

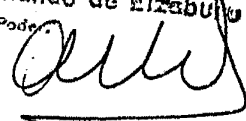
25

Esta Memoria consta de veintisiete hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 22 JUN 1976

P.A.

Fernando de Elzaburo  
Por Poder



12.6.76

IAG/