



PATENTE DE INVENCION

=====

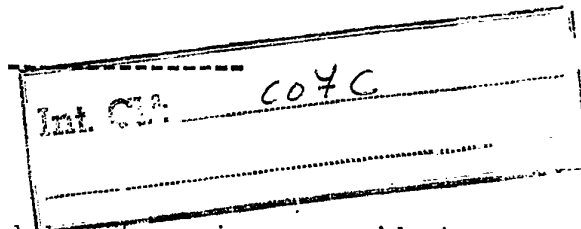
BL.U.S. 69 771/731.264.

408084

Memoria Descriptiva

sobre:

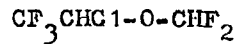
PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR ÉTER 1-CLORO-2,2,2,-
TRIFLUORETIL-DIFLUORMETILICO.



Solicitante: AIRCO, INC., entidad norteamericana, residente en
150 East 42nd Street, New York, New York, EE. UU.
de A.

La presente invención se refiere, al
nuevo compuesto éster 1-cloro-2,2,2,-trifluoretíl-difluor-
metílico, y a su preparación.

El éter 1-cloro-2,2,2,-trifluoretíl-di-
5. fluormetílico tiene la siguiente fórmula:



- Es normalmente un líquido claro, incoloro, que tiene un olor muy tenue. Sus propiedades físicas son las siguientes: punto de ebullición 48,5°C; presión de vapor 330 mm a 25°C; densidad 1,45 índice de refracción $N_D^{20} = 1,3002$, y masa molecular 174,5.
5. No causa inflamación, es estable en cal que contiene sosa y, por inhalación, constituye un anestésico eficaz. También es fácilmente mezclable con otros líquidos orgánicos, inclusive las grasas y los aceites; tiene propiedades disolventes útiles,
10. por ejemplo para las olefinas fluoradas y otros productos fluorados, tales como las ceras fluoradas. Se lo puede usar para preparar pastas y dispersiones de tales productos, útiles para revestimientos, y se puede emplear como desengrasante.
- Actualmente existen tres procedimientos
15. preferidos para la preparación del éter 1-cloro-2,2,2,-trifluoroetil-difluormetílico.
- Para cada uno de estos procedimientos, la materia prima de base es el trifluoroetanol $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$, que es un producto comercial fácilmente disponible. Según los primeros
20. procedimientos el trifluoroetanol $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$ se transforma primero en éter metílico por reacción con sulfato dimetílico $(\text{CH}_3)_2\text{SO}_4$, en un medio acuoso o no acuoso. Se puede usar una solución acuosa alcalina de hidróxido de sodio o de litio, como también medios no acuosos, tales como el dioxano, el benceno,
25. hidrocarburos líquidos, tetrahidrofurano, o éter dietílico. El medio de reacción preferido es el hidróxido potásico acuoso. La reacción de eterificación se puede realizar a cualquier temperatura, hasta el punto de ebullición de la mezcla de reacción. Dado que la reacción es exotérmica, es preferible usar enfriamiento por agua para controlar la rapidez de la reacción. Con
- 30.



un poco de enfriamiento por agua y agitación conveniente la reacción se puede mantener fácilmente a temperatura ambiente (20 hasta 30°C aproximadamente).

- La reacción es muy rápida con el sulfato dimetílico $(\text{CH}_3)_2\text{SO}_4$, que reacciona casi a medida que se lo va agregando. La duración de la reacción no es esencial; sin embargo, como en la mayoría de las reacciones orgánicas, es preferible dejar que la reacción continúe durante 2 hasta 3 horas. Para obtener los mejores resultados, el $(\text{CH}_3)_2\text{SO}_4$, debe liberarse de ácido. Al término de la reacción de eterificación, el éter se puede separar de la masa de reacción por destilación fraccionada. La halogenación del éter metílico $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$ a $\text{CF}_3\text{CHCl-O-CHF}_2$ puede efectuarse según uno de los siguientes dos métodos de trabajo. En el primero, el $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$ se clora para formar el $\text{CF}_3\text{CHClOCHCl}_2$, que seguidamente se fluora para proporcionar el deseado producto $\text{CF}_3\text{CHClOCHF}_2$. En el segundo procedimiento, el $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OCH}_3$ se clora parcialmente para formar el $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OCHCl}$. El producto parcialmente clorado se fluora entonces, para proporcionar el $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OCHF}_2$. Este se clora nuevamente, para formar el deseado producto $\text{CF}_3\text{CHCl-OCHF}_2$. La cloración de $\text{CF}_3\text{OH}_2\text{-O-CH}_3$ a $\text{CH}_3\text{CHClOCHCl}_2$ debe efectuarse en un recipiente total o parcialmente transparente, de modo de proporcionar a la reacción la energía fotoquímica. Lámparas incandescentes, ultravioletas, y fluorescentes, y aún una fuerte luz solar, constituyen fuentes de energía convenientes. Desde el punto de vista de la fácil obtención, del bajo costo, y de la comodidad del manipuleo, es preferible usar lámparas incandescentes como fuente de iluminación. La reacción de cloración se efectúa, introduciendo burbujas de cloro gaseoso en $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$ líquido bajo fuerte iluminación. El cloro se agrega a la misma
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



5. velocidad que la velocidad a la cual reacciona; esta velocidad se puede determinar, controlando el valor de cloro en el gas que se desprende del aparato de cloración. Dado que la reacción es exotérmica, hay que dotar el aparato de cloración de un refrigerante acuoso para controlar la reacción. La cloración se puede efectuar a cualquier temperatura desde 15°C hasta el punto de ebullición de la mezcla de reacción. Por lo común, los mejores resultados se observan a 25-35°C, temperatura a la cual la reacción es bastante rápida y la formación de subproductos no presenta problemas serios.

10. El gas que se desprende del aparato de cloración debe pasar a través de un depurador de agua, de modo de disolver el HCl formado. Hay que continuar la cloración hasta detectar 2,5 a 3 moles de HCl por mol de éter inicial, por valoración del HCl disuelto con una base valorada.

15. El régimen de cloración se puede controlar según la cantidad de cloro que se introduce en forma de burbujas en el éter, y se puede determinar según la cantidad de HCl que se desprende. Si se desprende demasiado poco HCl, es señal que los productos de cloración son esencialmente derivados mono- o diclorados. Si se determina demasiado HCl, es señal que se han formado productos policlorados o que el éter se ha descompuesto en productos clorados indeseables.

20. Después de la cloración, la masa de reacción se puede separar por destilación fraccionada o por cromatografía en fase vaporosa. Si se emplea la destilación, se recomienda trabajar a presión reducida debido a la elevada masa molecular del producto $CF_3-CHCl-O-CHCl_2$. Evidentemente hay que evitar un calentamiento excesivo, debido a la posibilidad de descomposición del producto

25. deseado. El producto $CF_3-CHCl-O-CHCl_2$, así preparado tiene que

30.



5. ser trasegado entonces a un recipiente que no sea atacado durante la reacción de fluoración. Un recipiente de acero inoxidable, cobre, níquel, o platino será totalmente apropiado. Antes del comienzo de la fluoración hay que agregar al producto clorado inicial un catalizador tal como $SbCl_2$, $SnCl_4$ ó SbF_5 . La reacción de fluoración se puede realizar introduciendo en la mezcla burbujas de HF gaseoso o agregando a la mezcla SbF_3 sólido.

10. Esta reacción de fluoración se efectúa con preferencia a $0^\circ C$. Se pueden usar temperaturas mayores o menores; sin embargo, se ha observado que temperaturas mayores producen productos de reacción indeseables, y que temperaturas menores deceleran la reacción. Hay que hacer pasar el gas, que se desprende del aparato de fluoración, a través de un depurador de agua para recoger el HCl formado durante la reacción. La

15. cantidad de HCl que se forma es equivalente al número de átomos de cloro combinados por flúor. Un desprendimiento de demasiado poco de HCl indica un cambio incompleto. Demasiado HCl indica un cambio incompleto. Demasiado HCl indica o bien demasiada fluoración o bien descomposición. Hay que continuar la

20. fluoración hasta recoger aproximadamente 2 moles de HCl por cada mol de $CF_3CHCl-O-CHCl_2$, lo que demuestra que se han cambiado dos átomos de cloro. El sitio preferido para la fluoración está en cloro del grupo metilo substituído, que conduce a

25. la formación del $CF_3CHCl-O-CF_2$. El deseado producto de reacción se puede separar fácilmente de la mezcla de reacción por destilación fraccionada. En el otro procedimiento de preparación, el precedente derivado éter metílico $CF_3CH_2-O-CH_3$ se clora en un aparato similar al ya descrito, pero se agregan solamente 1,8 hasta 2 moles de cloro para formar el $CF_3CH_2-O-CHCl_2$.

30.



5. Como en la precedente reacción de cloración, el grado de cloración se controla por determinación de la cantidad de HCl que se desprende. El producto de reacción se puede separar por destilación fraccionada bajo presión reducida, o por cromatografía en fase vaporosa.

10. Seguidamente, el producto diclorado se fluora como en la etapa final del primer procedimiento, para formar el $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{-O-CHF}_2$. La reacción de fluoración se puede realizarse en un aparato similar, y esencialmente en las mismas condiciones. En esta reacción de fluoración no es necesario emplear un catalizador; sin embargo, se puede usar un catalizador para acelerar la reacción. Después de la fluoración, el $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{-O-CHF}_2$ se separa de la mezcla de reacción por destilación fracciona. Seguidamente, el producto se vuelve a introducir en el aparato de cloración ya empleado y la reacción de cloración se efectúa esencialmente en las mismas condiciones.

15. La reacción se hace continuar hasta recoger un mol de HCl por mol de $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{-O-CHF}_2$, lo que indica que ha sido fijado un átomo de cloro. El sitio preferido para la adición del cloro está en el grupo metileno adyacente al oxígeno del éter. El resultante producto $\text{CF}_3\text{CHCl-O-CHF}_2$ se puede separar de la mezcla de reacción por destilación fraccionada. Cada uno de los dos procedimientos expuestos hasta aquí puede servir para preparar

20. el $\text{CF}_3\text{CHCl-O-CHF}_2$. El segundo procedimiento ofrece una pequeña ventaja: se forma, en efecto, menos producto de reacción fuertemente clorado en la cloración parcial, y se puede reciclar cada producto monoclorado formado en el aparato de cloración, con miras a una nueva cloración y una utilización ulterior. Los siguientes ejemplos ilustran las etapas de los

25. modos de trabajar que conducen a la preparación del éter 1-cloro

30.



-2,2,2-trifluoroetil-trifluorometílico.

EJEMPLO 1

Preparación del producto intermedio $\text{CF}_3\text{-CH}_2\text{OCH}_3$.

5. A una solución de 86 g de KOH en 100 ml de agua se agregaron de a gotas, con agitación, 100 g (1 mol) de $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$. A esta solución se agregaron entonces de a gotas y con agitación 164 g (1,3 moles) de $(\text{CH}_3)_2\text{SO}_4$. Se continuó agitando la mezcla de reacción durante varias horas, manteniéndola a 30°C con enfriamiento por agua. El éter resultante se destiló entonces con una trampa "Dean Stark", y se recogieron 113 g. El análisis del éter por cromatografía en fase vaporosa demostró que era al 99,32% puro.

EJEMPLO 2

15. Preparación del $\text{CF}_3\text{CHClOCHCl}_2$
Aproximadamente 456 g (4 moles) de $\text{CF}_3\text{-CH}_2\text{OCH}_3$, preparado como lo explica el ejemplo 1, se introdujeron en un aparato de cloración dotado de una camisa de agua y provisto de un termómetro, un refrigerante tipo hielo seco, y un tubo de dispersión de gas, de vidrio fritado. La reacción se efectuó a 25°C, introduciendo cloro gaseoso en la solución expuesta a una fuente de iluminación. El HCl que se desprendió, se recogió en un depurador, y se retiraron porciones que se dosificaron con una base valorada. La reacción se hizo continuar hasta determinar por valoración 2,8 moles de HCl por mol de éter. Después de la cloración se recogieron 805 g de un producto que tenía un índice de refracción $N_D^{20} = 1,3860$. El aumento de peso de los reactivos corresponde a la adición de 2,5 moles de cloro por mol de éter inicial.

30. El producto obtenido se destiló lo más



rápida-mente posible en una columna Vigroux de 60 x 1,5 cm, y proporcionó un producto con punto de ebullición entre 53 y - 72°C bajo 150 mm de mercurio y cuya composición, determinada por cromatografía en fase vaporosa, era la siguiente:

un 18% de $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OCHCl}_2$

un 30% de $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OCCl}_3$

un 34% de $\text{CF}_3\text{CHClOCHCl}_2$

un 18% de $\text{CF}_3\text{CHClOCCl}_3$

La mezcla, separada por destilación fraccionada, proporciona:

122 g de $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OCHCl}_2$, punto de ebullición 47-48°C/150 mm,

N_D^{20} 1,3670 (al 99% puro)

196 g de $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OCCl}_3$, punto de ebullición 58-59°C/150 mm,

N_D^{20} 1,3865 (al 90% puro)

180 g de $\text{CF}_3\text{CHClOCHCl}_2$, punto de ebullición 59-64°C/150 mm,

N_D^{20} 1,3885 (al 95% puro)

120 g de $\text{CF}_3\text{CHClOCCl}_3$, punto de ebullición 64-65°C/150 mm,

N_D^{20} 1,4040 (al 97% puro).

Se prepararon, por cromatografía preparativa en fase vaporosa, muestras puras de cada uno de estos compuestos, y las estructuras se determinaron por análisis elemental, resonancia magnética nuclear, y espectroscopia infrarroja.

EJEMPLO 3

Preparación del $\text{CF}_3\text{CHClOCHF}_2$

Un matraz de tres golletes, de un litro, de acero inoxidable, se dota de un refrigerante tipo hielo seco, de una barra agitadora de acero inoxidable y de un tubo de cobre para introducir el gas. Se introducen entonces en el matraz 50g (0,23 mol) de $\text{CF}_3\text{CHClOCHCl}_2$, preparado como en el ejemplo 2, y 1,5 g de SbCl_5 . En la mezcla agitada, mantenida



5. a 0°C, se introdujeron lentamente burbujas de HF gaseoso. La reacción se hizo continuar hasta recoger 0,35 mol de HCl, lo que se verificó por valoración del gas comprendido disuelto en agua. Después de la fluoración se recuperaron 26 g de producto cuya pureza, determinada por cromatografía en fase vaporosa, era del 90%. Por destilación fraccionada en una columna de 30 x 0,5 cm, llena de bolillas de vidrio, se obtuvo el producto puro (punto de ebullición 48-48,5°C $N_D^{20} = 1,3002$). La estructura de $CF_3CHClOCHF_2$ se determinó por análisis elemental
10. y mediante los espectro infrarrojos y de resonancia magnética nuclear.

EJEMPLO 4

Preparación del $CF_3CH_2OCHCl_2$

15. En otro procedimiento de preparación, 305,5 g (2,72 moles) de $CF_3CH_2OCH_3$, preparado como descrito en el ejemplo 1, se introdujeron en un aparato de cloración provisto de una camisa de agua y dotado de un termómetro, un refrigerante de retrogradación tipo hielo seco, y un tubo de dispersión de gas, de vidrio fritado. La reacción se efectúa,
20. introduciendo burbujas de cloro gaseoso en la solución que está expuesta a una fuente de iluminación. El HCl, que se desprende, se recoge en un depurador acuoso, y porciones retiradas se dosifican con una base valorada. La reacción se hace continuar hasta valorar poco menos de 2,0 moles de HCl por mol
25. de éter. El producto de la reacción se destila entonces como en el ejemplo 2, y se obtienen 361 g de $CF_3CH_2OCHCl_2$ idéntico al producto descrito en el ejemplo 2 (punto de ebullición 47-48°C/150 mm, $N_D^{20} = 1,3670$).

EJEMPLO 5

30.

Preparación del $CF_3CH_2OCHF_2$.

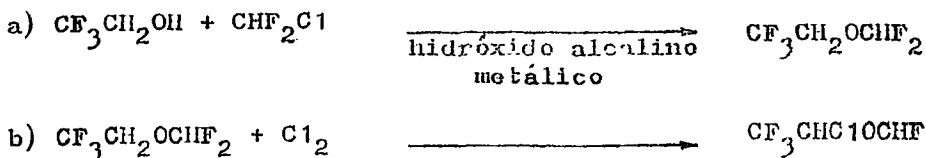


En un aparato idéntico al usado en el ejemplo 3 se fluoran 420 g de $CF_3CH_2OCHCl_2$, usando 1,5 g de $SbCl_5$ como catalizador. Después de la fluoración se recogen 335 g de producto que se destilan en una columna de 60 x 2 cm, llena de bolitas de vidrio; se obtienen 182 g de un producto que hierve a $29^\circ C$ y que tienen un índice de refracción $n_D^{20} = 1,2653$. Por cromatografía en fase vaporosa se determina que el producto es puro al 99%. El análisis elemental demuestra que el compuesto tiene la fórmula empírica $C_3H_3F_5O$; el análisis estructural, por infrarrojo y resonancia magnética nuclear, permite identificar el compuesto como $CF_3CH_2OCHF_2$.

EJEMPLO 6

Preparación del $CF_3CHClOCHF_2$.

En un pequeño aparato de cloración, dotado de una trampa de hielo seco, se introdujeron 129 g de $CF_3CH_2OCHF_2$. El aparato se purgó con nitrógeno durante 2 minutos. Burbujas de cloro gaseoso se hicieron pasar a través de la solución, irradiada con una lámpara incandescente. El HCl que se desprendió, se valoró hasta recoger aproximadamente 1 mol de HCl . El producto de la reacción pesaba 140 g, o sea un aumento de masa de 11 g. Seguidamente, el producto se destiló en una columna cargada, de 60 x 2 cm, de acero inoxidable, para proporcionar $CF_3CHClOCHF_2$ puro, idéntico al producto preparado en el ejemplo 3. Según el tercer procedimiento de la presente invención, la preparación del éter cloro-1-trifluoroetil-2,2,2,-difluorometílico se efectúa en dos etapas, como sigue:



Los productos iniciales, el trifluoroetanol

- 11'408084



$\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$, el difluoroclorometano CHF_2Cl (Freon 22), y los hidróxidos alcalinometálicos, se encuentran, todos ellos, en venta comercial y no necesitan ninguna preparación ni técnica de manipuleo especiales.

5. La primera etapa de la reacción se puede efectuar a temperatura desde 0°C hasta 150°C aproximadamente. La temperatura de la reacción tiene una influencia marcada sobre la velocidad. La reacción tiene una influencia marcada sobre la velocidad. La reacción se produce a 0°C ; pero a temperaturas inferiores a temperatura ambiente (25°C) la reacción tiende a ser muy lenta. A temperaturas superiores a 150°C , el alcoholato alcalinometálico, que parece formarse como producto intermedio, tiende a descomponerse. La mejor gama de temperaturas está comprendida entre 80 y 100°C ; en esta gama, la reacción es rápida y controlada. Dado que el difluoroclorometano es un gas, la presión de la reacción desempeña un papel importante en la determinación de la velocidad y la eficacia de la reacción. La reacción se puede efectuar en una gama de presiones que va desde la presión atmosférica hasta varias decenas de kg/cm^2 . La elección de la presión de trabajo depende del aparato que se tenga, la velocidad de la reacción, y la eficacia que se deseen. Se pueden lograr numerosas ventajas, si la reacción se efectúa a presiones suficientemente elevadas; así, para una determinada cantidad de alcohol que reacciona, se usa menos difluoroclorometano porque los reactivos están encerrados en un volumen cerrado y obligados a reaccionar. A presión atmosférica, el difluoroclorometano ocupa la zona de reacción y pasa a través de la trampa de recuperación, sino reacciona inmediatamente. La reacción es también mucho más rápida a presiones mayores. La reacción se puede realizar
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



5. con cualquier hidróxido de metal alcalino, por ejemplo litio, sodio, potasio, rubidio, y cesio. Por su bajo costo, fácil obtención, y facilidad de manipuleo, se prefieren los hidróxidos de potasio y de sodio. El hidróxido alaclinometálico no debe presentarse en forma anhídrida y se puede usar directamente desde el recipiente de almacenaje, o en solución acuosa.

10. En el Journal of General Chemistry 29, 1113-1117; (1959), L.Z.Sovorovskii y N.F.Baina publican la preparación del éter difluormetílico de los alcoholes metílico y butílico. En la realización de la reacción usan sodio elemental, que debe ser manipulado con precaución; todos los reactivos deben conservarse en condiciones anhidras, excluyendo todo vestigio de agua. El rendimiento de la reacción era relativamente bajo (el 23%).

15. En contraste con el trabajo descripto, con sodio elemental, la reacción de la presente invención se puede realizar usando hidróxidos alcalinometálicos y en presencia de agua. La reacción es mucho mas suave y carece de los sobresaltos que se deben a la separación del hidrógeno. También, el rendimiento es netamente mayor que el mencionado (el 38 al 56% del rendimiento teórico). Por otra parte, no se está obligado a eliminar el agua de la mezcla de reacción. En realidad, la reacción puede realizarse en presencia de agua, que parece actuar como solvente favorable para todas las sales minerales, y que ayuda a mantener una mezcla de reacción homogéna. No hay que usar un exceso de agua, porque éste tiende a disminuir el rendimiento de la reacción. En la realización de la primera etapa de la reacción a presión atmosférica, el trifluoroetanol se introduce en un matraz y una cantidad de hidróxido alcalinometálico se disuelve en el alcohol. Como medio disolven-

20.

25.

30.



te se puede usar un exceso de trifluoroetanol, o solventes tales como el dioxano, el acetonitrilo, y el agua. Dado que el trifluoroetanol es un producto relativamente costoso, es preferible usar otros solventes menos caros. Seguidamente se coloca en el matraz que contiene el trifluoroetanol y el hidróxido alcalinometálico, un tubo para introducir burbujas de gas. Hay que introducir así en la solución alcohólica aproximadamente tres veces más que la cantidad de difluoroclorometano necesaria para reaccionar con el alcohol y el hidróxido alcalinometálico contenidos en el matraz. El gas excedente compensa el producto que pasa simplemente a través del recipiente sin reaccionar. El efluente del matraz debe conectarse con una trampa fría, en la cual se pueden recoger el difluoroclorometano excedente y el éter trifluoroclorometílico ($\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OCHF}_2$). Cuando la reacción ha terminado, el contenido de la trampa fría debe fraccionarse en un aparato de fraccionamiento con varias bandejas, a baja temperatura, de modo de separar el $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OCHF}_2$, que hierve a 29-30°C; 760 mm. El exceso de difluoroclorometano recogido en el fraccionamiento a baja temperatura, puede usarse nuevamente en una reacción ulterior.

Quando la reacción se realiza a presión superatmosférica, hay que introducir el trifluoroetanol y el hidróxido alcalinometálico en un recipiente metálico tal como una autoclave de acero inoxidable. El trifluoroetanol excedente puede servir nuevamente como solvente, o se pueden usar los demás solventes precitados. El difluoroclorometano se puede introducir en la autoclave en forma de líquido frío; o bien, la autoclave se puede cerrar y el difluoroclorometano se puede introducir en la autoclave en forma de líquido frío; o bien, la autoclave se puede cerrar y el difluoroclorometano se puede



introducir en forma de gas. Dado que la autoclave es un recipiente cerrado, no es necesario introducir en ella un gran exceso de difluoroclorometano. Seguidamente, la autoclave se puede calentar y agitar bajo presión hasta completar la reacción.

5. La presión espontánea de los reactivos es suficiente para presionizar la autoclave. Se puede introducir un gran exceso de difluoroclorometano, para aumentar netamente la presión en la autoclave. La mejor presión de trabajo está comprendida entre 7 y 21 kg/cm². Seguidamente, el contenido de la autoclave se puede fraccionar para recoger el producto intermedio $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OCHF}_2$ -

10. OCHF_2 y un poco de difluoroclorometano que no ha reaccionado.

Dado que la autoclave se puede cerrar, calentar y presionizar, la reacción en ella es netamente más rápida que a presión atmosférica. Por lo común, la reacción en la autoclave puede estar terminada en 3-4 horas, mientras que la misma reacción a presión atmosférica necesita 16 hasta 20 horas

15. y un substancial exceso de difluoroclorometano. Al término de la primera etapa de la reacción, efectuada a presión atmosférica o bajo presión elevada, el éter 2,2,2-trifluoroetil-difluorometílico ($\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OCHF}_2$) intermedio debe introducirse en el aparato de cloración para la segunda etapa de la reacción.

20. La cloración del $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OCHF}_2$ a $\text{CF}_3\text{CHClOCHF}_2$ debe efectuarse en un recipiente total o parcialmente transparente, para proporcionar a la reacción energía fotoquímica. Lámparas incandescentes, ultravioletas, y fluorescentes, y aún una fuerte luz solar, constituyen fuentes de energía convenientes. Por

25. la posibilidad de obtenerlas fácilmente, por su bajo costo, y por la facilidad de manipuleo, se prefieren como fuente de iluminación las lámparas incandescentes. La reacción de cloración se realiza, introduciendo burbujas de cloro gaseoso en

30.



5. el $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OCHF}_2$ líquido, fuertemente iluminado. El cloro se introduce a la misma velocidad de la velocidad a la cual reacciona, lo que se puede determinar por control del vapor de cloro que se desprende del aparato de cloración. Dado que la reacción es exotérmica, hay que dotar el aparato de cloración de un refrigerante acuoso para controlar la reacción. La cloración se puede efectuar a cualquier temperatura, desde 15°C hasta el punto de ebullición de la mezcla de cloración. Por lo común los mejores resultados se observan a $15-25^\circ\text{C}$, temperatura a la cual la reacción es bastante rápida y la formación de subproductos no presenta problemas serios. El gas, que se desprende del aparato de cloración, debe pasar a través de un depurador acuoso para disolver el HCl formado. Hay que continuar la cloración hasta detectar, por valoración del HCl disuelto con una base valorada, un mol de HCl por mol de éter inicial. El régimen de cloración se puede controlar mediante la cantidad de cloro que se hace pasar en burbujas a través del éter, y determinar mediante la cantidad de HCl que se desprende. Si se desprende demasiado poco HCl , es señal de que la cloración no está completa. Si se determina demasiado HCl , es señal que se han formado productos policlorados, o que el éter se ha descompuesto en productos de reacción indeseables. Al término de la cloración, la masa de reacción se puede separar por destilación fraccionada o por cromatografía en fase vaporosa. Los siguientes ejemplos ilustran las etapas técnicas que conducen a la preparación del éter-1-cloro-2,2,2-trifluoroetil-difluorometílico.

EJEMPLO 7

30. Preparación del $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OCHF}_2$ a presión atmosférica.



- En una matraz de tres litros, provisto de un agitador, un refrigerante por agua equipado con una trampa de hielo seco, y un tubo para introducir burbujas de gas, se prepara una solución de 400 g (6,6 moles) de pastillas de KOH en 2000 g (20 moles) de trifluoroetanol. Mientras la solución se calienta a 70°C, se introducen en ella, en forma de burbujas, 845 g (9,8 moles) de difluoroclorometano. El CHF_2Cl no reaccionado y el producto se recogen en la trampa de hielo seco (978 g, en total),. Por destilación fraccionada a baja temperatura, del contenido de la trampa, se recuperan 312 g (2,1 moles) de $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OCHF}_2$, que hierve a 29-30°C/760 mm.

EJEMPLO 8

Preparación del $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OCHF}_2$ bajo presión.

- En la camisa de acero inoxidable de una autoclave que tiene una capacidad de 3,78 litros, se introducen 420 g (7 moles) de pastillas de KOH y 2800 g (28 moles) de $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$. Seguidamente, la autoclave se cierra y, mientras se la agita y calienta a 60-90°C, se introducen en ella 606 ml (7,7 moles) de CH_2Cl licuado, en varias porciones, hasta alcanzar una presión espontánea de 15 kg/cm². Después de la adición de los reactivos, la autoclave se mantiene durante 4 horas a 90°C, y seguidamente se enfría. Los gases que salen de la autoclave se hacen pasar entonces por una trampa de hielo seco, de modo de condensar 389 g de líquido. La destilación fraccionada a baja temperatura proporciona 104 g de $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OCHF}_2$ (punto de ebullición 29-30°C/760 mm). El fraccionamiento del residuo de la camisa de la autoclave proporciona 366 g más, lo que hace un total de 470 g (3,1 moles) de $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OCHF}_2$.

- EJEMPLO 9



Preparación del $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OCHF}_2$ bajo presión.

Se prepara en caliente una solución de 40 mg de pastillas de NaOH en 400 g de trifluoroetanol, la que se vierte en la camisa de una autoclave de un litro, agitada, cerrada, y cuya presión se controla. Con una probeta se agregan en 15 minutos 85 ml de difluoroclorometano líquido, en total. La autoclave se calienta durante 20 horas a 90-100°C, la presión bajando desde un máximo de 16 kg/cm². La reacción se enfría hasta 50°C, y el gas se hace pasar por una trampa de hielo seco; se condensan 34 g de líquido.

El contenido neutro de la camisa de la autoclave se destila, para proporcionar 30,5 g de $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OCHF}_2$ bruto (que hierve a 28-30°C) y 11 g de líquido más en la trampa.

Por destilación a baja temperatura, del conjunto de trampas, se obtienen 20 g de $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OCHF}_2$. El $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OCHF}_2$ obtenido con NaOH tiene el mismo punto de ebullición que el obtenido con KOH, y hace aparece el mismo máximo en 5,6-7,7 minutos por separación por vaporación en una columna 10' Dega "A".

20. EJEMPLO 10

Preparación del $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OCHF}_2$ bajo presión con adición de agua.

En la camisa de acero inoxidable de una autoclave de un litro se introduce una solución de 60 g (1 mol) de pastillas de KOH en 374 g (3,7 moles) de trifluoroetanol y 26 g (1,4 moles) de agua. Seguidamente la autoclave se cierra y, mientras se la agita y calienta a 80-95°C, se agregan en varias porciones 60 ml (0,8 mol) de CHF_2Cl licuado para alcanzar una presión espontánea de 8 kg/cm². Después de la adición de los reactivos, las autoclave, se mantiene durante dos horas



5. a 90°C, aproximadamente, y seguidamente se enfría. Los gases que salen de la autoclave, se hacen pasar por una trampa de hielo seco que condensa 13 g de líquido. El contenido de la camisa de la autoclave se destila para proporcionar 49 g de $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OCHF}_2$ bruto (punto de ebullición 27-40°C) y 27 g de líquido más en la trampa: Por destilación a baja temperatura, del conjunto de trampas, se obtienen 24 g de $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OCHF}_2$. El producto global (65 g) representa el 56,5% de la conversión teórica del CHF_2Cl .

10. EJEMPLO 11

Preparación del $\text{CF}_3\text{CHClOCHF}_2$

15. En un pequeño aparato de cloración, enfriado por agua y provisto de una trampa de hielo seco, se introducen 129 g de $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OCHF}_2$. El aparato se purga con nitrógeno durante 2 minutos.

20. Seguidamente se hacen pasar burbujas de cloro gaseoso a través del líquido a 15°C, mientras se lo ilumina con luz incandescente. El HCl que se desprende se valora, hasta recoger aproximadamente 1 mol de HCl. El producto de la reacción pesa 140 g, lo que indica un aumento de peso de 11 g. Seguidamente el producto se destila en una columna cargada, de acero inoxidable, de 60 x 2 cm; se obtiene $\text{CF}_3\text{CHClOCHF}_2$ puro (punto de ebullición 48-48,5°C/760 mm; $n_D^{20} = 1,3002$. La estructura de $\text{CF}_3\text{CHClOCHF}_2$ se determina por análisis elemental, resonancia magnética nuclear, y espectroscopia infrarroja.

25. Con el objeto de determinar la potencia del éter de 1-cloro,2,2,2-trifluoroetil difluorometílico como anestésico por inhalación en combinación con oxígeno, se realizaron una serie de pruebas tanto en ratones como en perros. El éter de 1-cloro-2,2,2-trifluoroetil difluorometílico empleado

30.

408084



tenía una pureza de por lo menos 99,5% determinada por cromatografía en fase vapor.

5. Grupos de 5 ratones fueron colocados en un jarro y expuestos a una concentración de 1,25% por volumen de éter 1-cloro-2,2,2-trifluoroetil difluorometílico. Después de un tiempo de inducción de 1,65 minutos, que fué libre de excitación, los ratones estaban anestesiados. Durante el periodo de anestesia los ratones no mostraron a la respiración ni efectos adversos visibles. Los ratones se recuperaron en 10. 1,1 minutos después de ser removidos del jarro y no mostraron efectos posteriores.

15. Grupos de 5 ratones más fueron sometidos a pruebas similares con 2,5% por volumen del compuesto. Luego de un periodo de inducción de 0,5 minutos se produjo un excelente síndrome de anestesia. La anestesia era profunda y el relajamiento excelente. El periodo de inducción fué muy suave sin excitación aparente. El ser removidos de la jarra los ratones se recuperaron completamente en 2.35 minutos sin muertes demoradas o posteriores.

20. Cuatro perros que pesaban entre 2.9 y 13.6 kg fueron anestesiados utilizando un equipo de inhalación en circuito cerrado para infantes, Una concentración inhalada de 2,5 a 3% de éter 1-cloro-2,2,2,-trifluoroetil difluorometílico en oxígeno puro fué administrada durante toda la anestesia. 25. El compuesto produjo una suave inducción y una recuperación sin problemas en los perros. No se noto excitación durante la inducción o recuperación. El agente se empleó fácilmente, muy probablemente debido a su bajo punto de ebullición de 48. 5°C. El deseado nivel de anestesia fué fácilmente mantenida, 30. la relajación fué excelente y el efecto analgésico estuvo pre-



sente hasta la recuperación. Se notó alguna salivación en 2 perros durante la recuperación; sin embargo el agente, no parece ser irritante de las membranas mucosas. No se notaron temblores o contracciones en ninguno de los perros.

5. Mientras los perros se encontraban en un plano quirúrgico de anestesia se les administró intravenosamente 10 gamma/kg de epinefina. El electro-cardiograma mostró bloqueos cardíacos completos de dos a uno y tres a uno que no duraron más de cuatro minutos. Los latidos pasantes fueron normales. En un perro hubo inversión parcial del complejo ARS que rápidamente retornó a la normalidad. Todos los perros se recuperaron rápidamente y sin complicaciones de la epinefina. No hubo signos de taquicardia auricular o ventricular ni de fibrilación en ninguno de los perros.

15. El compuesto éter 1-cloro-2,2,2-trifluoroetil difluorometílico exhibe excelentes propiedades anestésicas en mamíferos susceptibles a la anestesia por inhalación. El compuesto no es inflamable y es estable a la cal-soda cáustica. Se presta para su uso efectivo como anestésico por inhalación en mezclas respirables que contengan concentraciones de oxígeno para mantener la vida. Adicionalmente, estudios realizados con el compuesto muestran que es altamente potente, produce buena relajación muscular, es no tóxico, tiene un alto margen de seguridad, permite una rápida inducción libre de excitación y rápida recuperación, permite un fácil control del nivel de anestesia y es compatible con las drogas auxiliares comunmente usada en conexión con la anestesia.

25. La cantidad efectiva de $CF_3CHClOCHF_2$ a ser empleada depende del nivel de anestesia al que el mamífero debe ser llevado, el régimen al cual debe ser inducida la

30.



anestesia y el período de tiempo que debe tener la misma. Se pueden emplear porcentaje volumétricos de $CF_3CHClOCHF_2$ en oxígeno desde una fracción porcentual hasta varios porcientos. La persona que controla la anestesia puede regular fácilmente la cantidad de $CF_3CHClOCHF_2$ a usar comenzando con una pequeña cantidad y aumentado gradualmente la cantidad hasta alcanzar el deseado plano de anestesia. Luego, controlando las propiedades físicas del mamífero, como en el procedimiento usual, la duración y el plano pueden ser fácilmente controlados.

5. Se hace notar que la descripción precedente se relaciona sólo con una aplicación privilegiada de la invención. Queda bien entendido que las personas prácticas en la materia podrán efectuar numerosas modificaciones y numerosos cambios, sin apartarse por ello ni del alcance ni del espíritu de la invención.

NOTA

10. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica. debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle, en cuanto no alteren su principio fundamental, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita una Patente de Introducción por 10 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR ETER 1-CLO-RO-2,2,2-TRIFLUORETIL-DIFLUORMETILICO, caracterizándose por lo siguiente.

20. 1.-Procedimiento para preparar eter 1-cloro-2,2,2-trifluoretíl-difluormetílico, caracterizado por que comprende clorar o parcialmente clorar $CF_3CH_2OCH_3$ para





producir $CF_3CHCl-O-CHCl_2$ ó $CF_3CH_2OCHCl_2$, respectivamente, fluo-
rar el producto con agente fluorante adecuado y, donde el pro-
ducto de la primera cloración era $CF_3CH_2OCHCl_2$, clorar nueva-
mente el producto fluorado para proporcionar $CF_2CHClOCHF_2$.

2.-Procedimiento para preparar eter
1-cloro-2,2,2-trifluoretil-difluormetílico, tal y como queda
sustancialmente descrito, en la presente Memoria. .

Esta Memoria consta de 22 hojas escritas
a máquina por una sola cara.

20 AGO. 1975

Madrid,

AIRCO, INC.-

El Encargado de la Firma
Sr. Eduardo L. Guzmán Fernández