

428971



P.- 58.221

Hoe 73/F 273

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

A nombre de HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT

entidad alemana

CO7C

establecida en 6230 Frankfurt/Main 80, República  
Federal Alemana

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 1-CLORO-  
-2,2,2-TRIFLUOROETIL-DIFLUOROMETILETER"  
(Clase Internacional CO7c)

26.8.74



El 1-cloro-2,2,2-trifluoroetil-difluorometiléter ( $\text{CF}_3\text{CHClOCHF}_2$ ) y su utilización como narcótico por inhalación se conocen de la DOS 1.814.962. En esta DOS se indican tres procedimientos para la  
5 preparación del compuesto citado. Dos de ellos pasan por el 2,2,2-trifluoroetil-difluorometiléter ( $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OCHF}_2$ ) como producto intermedio, que luego en una etapa posterior es transformado, por cloración, en el producto deseado. No obstante, los subproductos que  
10 resultan en esta cloración perjudican el rendimiento, pero especialmente la formación de 1-cloro-2,2,2-trifluoroetil-difluoroclorometiléter conduce a dificultades para la separación tan considerables que la preparación del producto deseado en estado puro no es  
15 posible sin adoptar medidas adicionales y complicadas (destilación azeótropa con acetona, véase DOS 2.234.309).

Como tercer procedimiento se describe en la mencionada DOS la cloración de 2,2,2-trifluoroetil-metiléter con cloro elemental para formar  
20 el 1-cloro-2,2,2-trifluoroetil-diclorometiléter, que es transformado en una etapa adicional, por fluoración catalítica, en el producto final. En este caso la dificultad se encuentra en la cloración, que  
25 de acuerdo con el Ejemplo (2) de la DOS 1.814.962,



con empleo de 2,8 moles de cloro por mol de trifluoro  
etilmetiléter, conduce sólo a un rendimiento de 34% de  
1-cloro-2,2,2-trifluoroetil-diclorometiléter en el  
producto bruto obtenido (análisis por cromatografía  
5 gaseosa). En el caso de tratamiento ulterior por des-  
tilación fraccionada, esta proporción disminuye a  
22,6% de este producto, el cual, sin embargo, tiene  
sólo un punto de ebullición de 59 a 64°C a 150 Torr  
(punto de ebullición del producto puro 65°C), es de-  
10 cir tiene una diferencia de punto de ebullición de  
5°C, y por consiguiente todavía está impurificado fuer-  
temente. Dicho resultado es muy insatisfactorio para  
un procedimiento técnico.

Objeto del invento es por lo tanto un  
15 procedimiento para la preparación de 1-cloro-2,2,2-  
-trifluoroetil-difluorometiléter, que está caracteri-  
zado porque se hace reaccionar 1-cloro-2,2,2-trifluoro  
etil-metiléter con cloro elemental para formar el  
1-cloro-2,2,2-trifluoroetil-diclorometiléter, y se trans-  
20 forma a éste de manera en sí conocida, por fluoración,  
en 1-cloro-2,2,2-trifluoroetil-difluoroclorometiléter.

La sustancia de partida, el 1-cloro-2,2,2-  
-trifluoroetil-metil-éter, se puede obtener, de acuer-  
do con la memoria de la solicitud de patente española  
25 N° 428.969, por cloración de fluoralmetilsemiacetal.

23 OCT 1972

En este caso, el fluoralmetilsemiacetal puede ser hecho reaccionar con un agente clorante, tal como, por ejemplo, pentacloruro de fósforo, cloruro de tionilo, eventualmente en presencia de una base terciaria tal como, por ejemplo, trietilamina o piridina y/o de un disolvente en un amplio margen de temperaturas de -10°C hasta + 100°C o hasta del punto de ebullición de la mezcla de reacción.

Como disolvente pueden utilizarse cloruro de metileno, tetrahidrofurano, dietiléter, diisopropiléter, di-n-butiléter o di-n-hexil-éter.

La cloración de esta sustancia de partida se efectúa de forma usual bajo la acción de la luz. Se ilumina con los manantiales luminosos usuales tales como lámparas de UV (lámparas de Hg) o manantiales de radiación de luz visible (lámparas incandescentes, tubos de descarga de baja presión), siempre que éstos tengan una adecuada proporción de luz de onda corta. La iluminación se puede efectuar, por ejemplo, mediante una lámpara de inmersión o, cuando se trabaja en material permeable a la luz, también se puede efectuar desde el exterior.

La temperatura de reacción tiene sólo pequeña influencia sobre la reacción, y por razones técnicas generales se escoge la utilización de temperaturas

28 SET. 19



entre  $-5^{\circ}$  y  $+ 50^{\circ}\text{C}$ , especialmente entre  $+ 5^{\circ}$  y  $+ 30^{\circ}\text{C}$ .

La cantidad del cloro empleado, con el fin de evitar cloraciones excesivas, es mantenida por debajo de la cantidad estequiométricamente necesaria, es decir de modo preferible por debajo de 1,8 moles, especialmente por debajo de 1,65 moles de cloro por cada mol de éter. El límite inferior no es crítico y está establecido sólo por el gasto para destilación y por las pérdidas de destilación. Por consideraciones prácticas se harán reaccionar preferiblemente más de 0,8 moles, especialmente más de 1,2 moles de cloro por cada mol de éter.

La cloración se puede llevar a cabo también en dos etapas, introduciendo en la primera etapa un átomo de cloro en el grupo metilo, aislando por destilación fraccionada el 1-cloro-2,2,2-trifluoroetil-clorometiléter obtenido, y sometiéndolo a cloración adicional en una segunda etapa de cloración para formar el deseado -diclorometiléter. En este caso, preferiblemente, se hacen reaccionar en cada etapa 0,4 a 0,8 moles de cloro por un mol de éter.

Dado que la reacción del trifluoroetil-metiléter con el cloro se efectúa con mucha rapidez, es ventajoso llevar a cabo la adición del cloro con un buen mezclado del medio de reacción. Es posible efectuar



una dilución de la corriente de cloro con gases inertes, por ejemplo cloruro de hidrógeno. En la mayor parte de los casos se necesita una refrigeración del recipiente de reacción.

5 De modo preferible, la reacción se lleva a cabo en ausencia de un disolvente o diluyente, pero también es posible llevarla a cabo en presencia de uno de dichos medios inertes, tal como  $\text{CCl}_4$  o del trifluoro etilmetiléter perclorado.

10 Como material para la reacción se pueden utilizar todos los materiales usuales para reacciones similares, que sean resistentes frente a cloro y frente a cloruro de hidrógeno, tales como acero, aleaciones de acero, níquel, aleaciones de níquel, porcelana, materia-  
15 les cerámicos, o, para la iluminación desde el exterior, vidrio o cuarzo.

El procedimiento de acuerdo con el inven-  
to conduce a rendimientos esencialmente mejores de  
1-cloro-2,2,2-trifluoroetil-diclorometiléter que el pro-  
20 cedimiento de acuerdo con la DOS 1.814.962. Este re-  
sultado no era previsible.

Los rendimientos (en %) del procedimien-  
to de acuerdo con el invento se indican en la siguiente  
Tabla, de acuerdo con un análisis por cromatografía ga-  
25 seosa, habiéndose de tener en cuenta que una cantidad



de cloro de 1,6 o de 1,74 moles de cloro por mol de éter corresponde a una cantidad de cloro de 2,6 o de 2,74 moles para el procedimiento de la DOS 1.814.962, ya que el material de partida del procedimiento de acuerdo con el invento ya contiene un átomo de cloro en lugar deseado.

10 TABLA  
Rendimiento (en % en peso)

	Producto de reacción	Proporción molar de cloro : éter	
		1,6 : 1	1,74 : 1
15	$CF_3CHClOCH_2Cl$	33,4	20,15
	$CF_3CHClOCHCl_2$	45,9	52,15
	Compuestos con mayor grado de cloración	20,7	27,7

20 A partir de la mezcla de reacción, eventualmente después de los procesos de lavado y de secado usuales, se puede separar con buenos rendimientos por destilación fraccionada el deseado 1-cloro-2,2,2-  
25 -trifluoroetil-diclorometiléter. Este, dependiendo



de la eficacia del fraccionamiento, puede estar impurificado por pequeñas cantidades de compuestos con puntos de ebullición contiguos.

5 El 1-cloro-2,2,2-trifluoroetil-diclorometiléter bruto es sometido a fluoración de manera en sí conocida, preferiblemente con fluoruro de hidrógeno en presencia de un catalizador de fluoración, especialmente de acuerdo con uno de los procedimientos en lecho fijo conocidos tal como ejemplo con fluoruro de aluminio o preferiblemente con oxifluoruro de cromo en calidad de catalizador, o por reacción con un agente de fluoración conocido tal como por ejemplo SbF<sub>5</sub>. En este caso, de modo preferible, los átomos de Cl unidos por pares son cambiados por flúor, de manera que se obtiene el deseado 1-cloro-2,2,2-trifluoroetil-

10 -difluorometiléter junto con pequeñas cantidades de otros productos de fluoración. La mezcla puede ser separada por destilación fraccionada, con lo cual se obtiene CF<sub>3</sub>CHClOCHF<sub>2</sub> puro.

15

20

Ejemplos de preparación

Ejemplo 1

En un matraz de vidrio, que está provisto con un agitador, termómetro, refrigerante y un tubo de introducción

25



de gas, que se extiende hasta por debajo de la superficie de líquido, se introducen 3.590 g de  $\text{CF}_3\text{CHClOCH}_3$  (punto de ebullición  $67^\circ\text{C}$ ) = 24,20 moles. Con agitación e iluminación con una lámpara de irradiación que también suministra UV próximo (Ultra-Vitalux<sup>®</sup> Heraeus Hanau) se introducen en el transcurso de 26 horas 3.003 g = 42,25 moles de cloro ( $\text{Cl}_2$ :éter = 1,74:1) lo que corresponde a una velocidad de 115 g/hora = 1,63 moles/hora. La temperatura del recipiente de reacción es mantenida a  $14$  hasta  $16^\circ\text{C}$  por medio de refrigeración. La absorción de cloro se efectúa con una rapidez tal que no se puede reconocer ninguna coloración de amarillo de la solución de reacción. El cloruro de hidrógeno que se desprende es conducido a través del refrigerante y después de ello es recogido en agua. Se obtienen 42,22 moles de HCl. Una pequeña cantidad de sustancia orgánica arrastrada es agregada al producto bruto obtenido, después de haber separado del ácido clorhídrico formado y de haber secado.

El rendimiento es de 4.870 g de mezcla bruta, que de acuerdo con la determinación por cromatografía gaseosa, tiene la siguiente composición (en % en peso):

25



-3 SEP 1974

0,82 %	$\text{CF}_3\text{CHClOCH}_3$
25,2 %	$\text{CF}_3\text{CHClOCH}_2\text{Cl}$
50,5 %	$\text{CF}_3\text{CHClOCHCl}_2$
23,48 %	compuestos con mayor grado de cloración

5

La mezcla bruta es sometida a una destilación fraccionada. En este caso, además de una pequeña cantidad de material de partida que no ha reaccionado (aproximadamente 50 g), se obtienen

10

1.222 g = 6,66 moles de  $\text{CF}_3\text{CHClOCH}_2\text{Cl}$   
(punto de ebullición  $92,3^\circ\text{C}/758$  Torr) y

2.647 g de una fracción, que de acuerdo con el cromatograma gaseoso consta de 90% de  $\text{CF}_3\text{CHClOCHCl}_2$ .

15

Mediante un fraccionamiento de alta precisión adicional en una columna rellena con espirales de níquel se separa nuevamente esta fracción.

Se obtienen

20

2.520 g de una fracción de punto de ebullición  $64,5^\circ\text{C}/148$  Torr, que de acuerdo con el cromatograma gaseoso contiene 95-96% de  $\text{CF}_3\text{CHClOCHCl}_2$ . Esto corresponde a un rendimiento de  $\text{CF}_3\text{CHClOCHCl}_2$  de aproximadamente 2.400 g ó 11 moles = 45,7% de la teoría.

25

El  $\text{CF}_3\text{CHClOCH}_2\text{Cl}$  obtenido como producto



intermedio es sometido, de acuerdo con el Ejemplo (2b), a la cloración con 0,5 moles de cloro por cada mol de éter. De este modo pueden obtenerse de nuevo 490 g de  $CF_3CHClOCHCl_2 = 2,24$  moles. Por consiguiente, el rendimiento global sube a 13,24 moles = 54,5 % de la teoría. Este puede ser aumentado aún más empleando de nuevo el material de partida recuperado en la segunda etapa.

El 1-cloro-2,2,2-trifluoro-dicloro metiléter aproximadamente al 95%, obtenido de este modo, puede ser sometido entonces a la fluoración sin purificación adicional.

Ejemplo 2 (cloración por etapas)

a) 1.485 g (10 moles) de  $CF_3CHClOCH_3$  son hechos reaccionar, tal como se describe en el Ejemplo (1), con 355 g (5 moles) de cloro. Se obtienen

1.620 g de una mezcla bruta que de acuerdo con cromatografía gaseosa contiene

- 52,5 % en peso de  $CF_3CHClOCH_3$
- 46,3 % en peso de  $CF_3CHClOCH_2Cl$  y
- 0,7 % en peso de  $CF_3CHClOCHCl_2$

25



Por destilación fraccionada se obtienen

740 g = 5 moles de material de partida que no ha reaccionado (punto de ebullición 67°C) y

5 640 g = 3,5 moles de  $\text{CF}_3\text{CHClOCH}_2\text{Cl}$  (punto de ebullición 92,4°C).

Esto corresponde a un rendimiento de 70 % referido al material de partida que no ha reaccionado.

10

b) 1.830 g (10 moles) de  $\text{CF}_3\text{CHClOCH}_2\text{Cl}$  son hechos reaccionar, tal como se describe en el Ejemplo (1), con

355 g (5 moles) de cloro. Se obtienen

15 1.994 g de una mezcla bruta, que según cromatografía gaseosa contiene

49,2% en peso de  $\text{CF}_3\text{CHClOCH}_2\text{Cl}$ ;

42,8% de  $\text{CF}_3\text{CHClOCHCl}_2$  y

el resto compuestos con mayor grado de cloración.

20

Por destilación fraccionada se obtienen 850 g (4,64 moles) de material de partida que no ha reaccionado y

840 g de una fracción de punto de ebullición 63,4°C/

25

144 Torr que contiene aproximadamente 95% de

L-3 SET



$\text{CF}_3\text{CHClOCHCl}_2$ . Esto corresponde a un rendimiento de  $\text{CF}_3\text{CHClOCHCl}_2$  de 800 g = 3,7 moles = 69% de la teoría.

5 El 1-cloro-2,2,2-trifluoroetil-diclorometiléter al 95%, obtenido de esta manera, puede ser sometido entonces, sin purificación adicional, a la fluoración.

Ejemplo 3 (fluoración):

10 5.830 g de una mezcla, obtenida de acuerdo con uno de los Ejemplos (1) ó (2), que contiene 95% en peso de  $\text{CF}_3\text{CHClOCHCl}_2$ , correspondientes a 5.530 g = 25,4 moles de  $\text{CF}_3\text{CHClOCHCl}_2$ , son conducidos con una velocidad de aproximadamente 400 g/hora = 1,85 moles/hora juntamente  
15 con 140 g/hora = 7,0 moles/hora de fluoruro de hidrógeno a aproximadamente 120-125°C sobre 0,85 litros de un catalizador de oxifluoruro de cromo que se encuentra dentro de un tubo de níquel, producido de acuerdo con la memoria de patente alemana 1.252.182, Ejemplo 2.  
20 La proporción molar de éter: HF es de aproximadamente 1:3,8. En total se emplean 96,5 moles de HF.

El tubo de Ni utilizado tiene un diámetro de aproximadamente 50 mm, y la altura de relleno del catalizador es de aproximadamente 450 mm. El tubo de  
25 reacción es calentado desde el exterior por medios



eléctricos y la medición de la temperatura se efectúa en el interior del tubo.

5 La mezcla de reacción que abandona el reactor es lavada con agua hasta quedar libre de ácido y es secada sobre gel de sílice.

Por fraccionamiento se obtiene una fracción principal de 3.928 g con un punto de ebullición de 48,6°-49,4°C, que tiene un contenido de 98,6 % de  $CF_3CHClOCHF_2$ .

10 A partir de esta fracción, mediante cuidadoso fraccionamiento en una columna rellena con espirales de níquel de 3mm, se obtienen

15 2.940 g de  $CF_3CHClOCHF_2$  de punto de ebullición 49,1°C, correspondientes a un rendimiento de 63% de la teoría, referido al  $CF_3CHClOCHCl_2$  empleado.

20 El producto tiene un grado de pureza mayor de 99,8%. Por nuevo fraccionamiento de las fracciones previa y ulterior resultantes se puede obtener más cantidad de 1-cloro-2,2,2-trifluoroetil-difluoroetiléter puro.

25 La presente solicitud que corresponde a la presentada en República Federal Alemana, con fecha 4 de Septiembre de 1.973, bajo el número P 23 44 442.0



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

1ª.- Procedimiento para la preparación de 1-cloro-2,2,2-trifluoroetil-difluorometiléter, caracterizado porque se hace reaccionar 1-cloro-2,2,2-trifluoroetil-metiléter con cloro elemental para formar el 1-cloro-2,2,2-trifluoroetil-diclorometiléter y se transforma a éste, por fluoración, en 1-cloro-2,2,2-trifluoroetil-difluorometiléter.

20

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque la cloración de 1-cloro-2,2,2-trifluoroetil-metiléter se lleva a cabo bajo la

25



acción de luz ultravioleta o de luz visible con una suficiente proporción de UV.

5 3ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª y 2ª, caracterizado porque se hace reaccionar 1 mol de 1-cloro-2,2,2-trifluoroetil-metiléter con 0,8 a 1,8 moles de cloro.

10 4ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª a 3ª, caracterizado porque la cloración de 1-cloro-2,2,2-trifluoroetil-metiléter se lleva a cabo a temperaturas entre -5º y + 50ºC, en ausencia de disolventes o diluyentes y con buen mezclado a fondo de los reaccionantes.

15 5ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª y 2ª, caracterizado porque el 1-cloro-2,2,2-trifluoroetil-metiléter es sometido a cloración en una primera etapa para formar el 1-cloro-2,2,2-trifluoroetil-clorometiléter, se aísla éste por destilación fraccionada, y a continuación se somete a cloración para formar el 1-cloro-2,2,2-trifluoroetil-  
20 -diclorometiléter.

25 6ª.- Procedimiento según la reivindicación 5ª, caracterizado porque en cada una de las dos etapas de cloración se hacen reaccionar 0,4 a 0,8 moles de cloro por un mol de éter.

7ª.- Procedimiento para la prepara-

*Rg*

53 SET.



ción de 1-cloro-2,2,2-trifluoroetil-difluorometiléter.

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

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

Madrid, -3 SET. 1974

P.A.

Fernando de Elizaburu

*[Handwritten signature]*

10

27.8.74

JGM/.

- 17 -

*[Handwritten signature]*