

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

2002 - 3069

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 C 41/09

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **15.03.2001**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **16.03.2000**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **2000/527045**

(33) Země priority: **US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **14.05.2003**
(Věstník č. 5/2003)

(86) PCT číslo: **PCT/US01/09547**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO01/068577**

(71) Přihlašovatel:

**HALOCARBON PRODUCTS CORPORATION, River
Edge, NJ, US;**

(72) Původce:

**Khrimian Ashot, North Augusta, SC, US;
Jones Barry Malcolm, North Augusta, SC, US;**

(74) Zástupce:

Čermák Karel Dr., Národní třída 32, Praha 1, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Způsob přípravy fluormethyl 2,2,2-trifluor-1-
(trifluormethyl)ethyletheru**

(57) Anotace:

Způsob výroby fluormethyl 2,2,2-trifluor-1-(trifluor-
methyl)ethyletheru (sevofluranu), při kterém 1,1,1,3,3,3-
hexafluor-2-propanol reaguje s formaldehydem a
fluorovodíkem buď A) za destilačních podmínek nebo B) za
přítomnosti nebo za dodatečného přidání rozpouštědla, které
je schopno selektivně extrahovat sevofluran.

07.10.00

Způsob přípravy fluormethyl 2,2,2-trifluor-1-(trifluor-
methyl)ethyletheru

Oblast techniky

Vynález se týká způsobu přípravy anestetika, fluormethyl 2,2,2-trifluor-1-(trifluormethyl)ethyletheru (rovněž známého jako sevofluran), rovnovážným způsobem, při kterém se rovnováha příznivě posouvá odváděním produktu destilací za aktivních rovnovážných podmínek nebo extrakcí produktu z rovnovážné směsi. Tento způsob vychází z komerčně dostupných výchozích materiálů, produkuje vysoké výtěžky požadovaného produktu a je ekonomičtější než doposud známé způsoby.

Dosavadní stav techniky

Pro přípravu sevofluranu (SVF) již byla publikována celá řada metod. Patenty US 3 683 092 a US 3 689 571 popisují náhradu chloru v chlormethyl 2,2,2-trifluor-1-(trifluormethyl)ethyletheru fluorem za použití fluoridu draselného v rozpouštědle, konkrétně v sulfolanu, při 120 °C. Patent US 4 874 901 popisuje náhradu bez přidání rozpouštědla za vysoké teploty (185 °C) a tlaku (1,93 MPa). Pro náhradu chloru byly použity i další fluorační činidla. Patent US 5 886 239 používá diisopropylethylamin hydrofluorid, evropská patentová přihláška EP 0 901 999 A1 používá směs aminu a fluorovodíku (HF). Výchozí materiál, tj. chlormethyl 2,2,2-trifluor-1-(trifluormethyl)ethyl-ether, není komerčně dostupný. Podle patentu US 3 683 092 se připraví chlorací methyl 2,2,2-trifluor-1-(trifluor-



methyl)ethyletheru, který lze syntetizovat z 1,1,1,3,3,3-hexafluor-2-propanolu, viz patent US 3 911 024.

Přímou fluoraci methyl 2,2,2-trifluor-1-(trifluor-methyl)ethyletheru na SVF za použití extrémně reakčních drahých reakčních činidel, jakým je například fluorid bromitý, popisuje patent US 3 683 092, zatímco 20% molekulární fluor v argonu zase popisuje patent US 3 897 502.

Dalším způsobem získání SVF je způsob popsáný v patentu US 4 874 902, který jako výchozí materiál používá 1,1,1,3,3,3-hexachlor-2-propanol, přičemž tento výchozí materiál se převede na methyl 2,2,2-trichlor-1-(trichlor-methyl)ethylether a ten se následně fluoriduje fluoridem bromitým za vzniku SVF. Alternativně se methyl 2,2,2-trichlor-1-(trichlormethyl)ethylether chloruje a odpovídající chlormethylether se několikrát fluoruje za použití fluoridu bromitého.

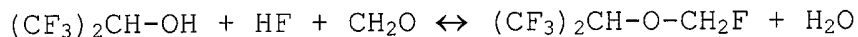
Patent US 5 705 710 popisuje přípravu SVF fluorací methoxymalononitrilu, která využívá fluorid bromitý.

Výše popsané způsoby přípravy SVF jsou vícestupňovými způsoby nebo způsoby, které vycházejí z komerčně nedostupných výchozích produktů, případně způsoby, které používají nebezpečné reakční látky.

Přímá fluormethylace komerčně dostupného 1,1,1,3,3,3-hexafluor-2-propanolu (HFIP) na SVF je popsána v několika patentech. V patentu US 4 250 334 se HFIP, HF a formaldehyd (CH₂O) zahřívají v přítomnosti kyseliny sírové za kontinuální produkce SVF jímaného ve vymrazovačce. Podle patentu US 4 469 898 se výtěžek SVF zlepší přidáním



přebytku kyseliny sírové nebo dalších aditiv do odloučené vody vznikající při fluormethylaci HFIP.



Nicméně pro dosažení 76% až 78% výtěžku je zapotřebí použít velké množství koncentrované kyseliny sírové nebo další Bronstedovy a/nebo Lewisovy kyseliny (cca 3krát větší než HFIP (hmotnostní)). V důsledku těchto velkých množství potom při provádění tohoto způsobu vzniká velké množství odpadů (anorganický a organický).

PCT mezinárodní patentová přihláška WO 97/25303 popisuje přípravu SVF reakcí HFIP s bis(fluormethyl)-etherem v přítomnosti kyseliny sírové, při kterém se požadovaný produkt připravuje v 55% až 60% výtěžku, společně s acetálovým meziproduktem.

Jak ukazuje zastavená patentová přihláška US 771 365, podaná 28. října 1968, a rovněž patent US 3 689 571, pokud se nepoužije žádná kyselina sírová nebo dehydratační činidlo, protonační činidlo a činidlo generující fluoridové ionty, potom jsou výtěžky SVF velmi nízké.

Podstata vynálezu

Vynález poskytuje způsob přípravy SVF uvedením HFIP do reakce s CH_2O a HF za podmínek, za kterých se požadovaný produkt SVF z existující rovnovážné směsi odstraní buď A) destilací nebo B) extrakcí.

Díky tomu, že byl objeven azeotrop SVF a HF s nízkou teplotou varu, z něhož lze SVF izolovat destilací, lze SVF izolovat z reakční směsi jako azeotrop s HF. Během tohoto



procesu se destilací konstantně vařící směsí vody a HF (t.v. 115 °C) rovněž odstraňuje voda. Odstraněný SVF, jako HF azeotrop, se z HF separuje několika možnými způsoby: (i) propláchnutím směsí vodou; (ii) extrakcí rozpouštědly rozpouštějícími SVF, ale nikoliv HF; (iii) ochlazením azeotropu za současného vytvoření vrstev; a (iv) destilací SVF/HF azeotropu při různých tlacích za vzniku směsi bohaté na SVF.

Při extrakčních metodách se SVF odstraní z rovnovážné směsi pomocí rozpouštědla, které je schopné selektivně rozpouštět SVF a další reakční produkty, ale nikoliv výchozí produkty a vodu.

1. Odstranění SVF destilací během reakce

Jedno výhodné provedení vynálezu zahrnuje fluor-methylační reakci během destilace. Toto provedení lze realizovat v reaktoru, který je vybaven dvěma kolonami. Jedna se použije pro separaci produktu odebíraného z hlavy kolony, kterým je směs HF/SVF, z výparů nad rovnovážnou směsí. Zjistilo se, že SVF a HF tvoří azeotrop s nízkou teplotou varu, jehož charakteristiku uvádí tabulka 4. Druhá kolona je napájena tekutinou z reaktoru a odstraňuje produkt odebíraný z paty kolony, tj. konstantně vařící směs HF a vody. Destilát odebíraný z hlavy této kolony se opět zavádí do reaktoru.

V praxi může HF/SVF azeotropní destilát obsahovat přebytek HF, protože azeotrop vře pouze při teplotě o něco nižší než HF. [Výrazem „SVF/HF azeotrop“ v celém textu se rozumí skutečný azeotrop i azeotrop, který obsahuje přebytek HF.] Produkt odebraný z hlavy první kolony, který

se označuje jako „HF/SVF azeotrop“, bude dále zpracován jednou z několika separačních metod poskytujících čistý SVF a HF bude vrácen do reakčního a destilačního procesu.

A. Separace HF/SVF azeotropu poskytující čistý SVF

HF/SVF Azeotrop lze velmi snadno separovat vypláchnutím HF vodou. SVF Má přibližně 99% čistotu.

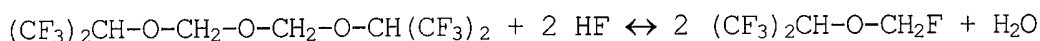
Alternativním způsobem může být separace SVF z HF extrakcí některým z rozpouštědel zvolených ze široké škály vhodných rozpouštědel, která jsou nerozpustná ve fluorovodíku (viz část 2., níže). Po extrakci SVF lze HF zavést zpět do reakce a SVF lze separovat z rozpouštědla a purifikovat do požadované čistoty.

Dalším přístupem k separaci SVF z HF je ochlazení směsi. Po ochlazení dojde k separaci, přičemž konkrétní separační teplota bude záviset na složení HF/SVF směsi. Poměr SVF ku HF je v každé vrstvě jiný. Separovanou vrstvu s vyšším obsahem SVF lze destilovat a získat tak SVF/HF azeotrop, jako produkt vroucí při nižší teplotě, a přebytek SVF, jako produkt vroucí při vyšší teplotě. Vrstvu s vyšším obsahem HF lze vrátit do reakčního/destilačního procesu.

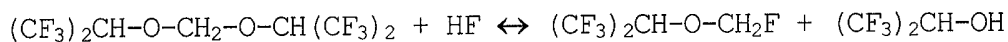
Ještě dalším prostředkem separace SVF z HF je změna složení SVF/HF azeotropu použitím různých tlaků (tabulka 4). Azeotropní kompozici, která má vyšší obsah SVF, lze destilovat při jiném tlaku, než který poskytuje azeotrop mající nižší obsah SVF, jako produkt s nižší teplotou varu, a přebytek SVF, jako čistý produkt s vyšší teplotou varu.

B. Izolace vedlejších produktů

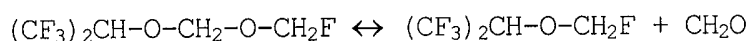
Byly zjištěny čtyři hlavní vedlejší produkty: bis{[2,2,2-trifluor-1-(trifluormethyl)ethoxy]methyl}ether (sloučenina A), formaldehyd di[2,2,2-trifluor-1-(trifluormethyl)ethyl]acetál (sloučenina B), formaldehyd fluor-methyl[2,2,2-trifluor-1-(trifluormethyl)ethyl]acetál (sloučenina C) a bis(fluormethyl)ether (sloučenina D). V průběhu reakce se zjistilo, že ke konci destilace jejich koncentrace klesnou na téměř nedetekovatelnou úroveň. Všechny čtyři sloučeniny budou rovněž reagovat během kontinuální destilace a produkovat tak další SVF, a to následujícím způsobem.



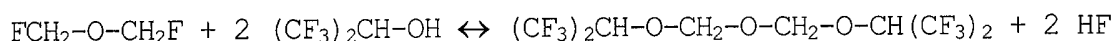
A



B



C



D

A

Tyto meziproducty jsou zmiňovány v literatuře (patenty US 3 689 571 a US 4 469 898, mezinárodní patentová přihláška WO 97/30961 a mezinárodní patentová WO 97/25303) jako zdroje SVF.

Při přihlédnutí k výše uvedeným chemickým reakcím je zřejmé, že polyethery obecného vzorce $\text{R}^1\text{O}(\text{CH}_2\text{O})_n\text{R}^2$, ve kterém n znamená nízké číslo a R^1 a R^2 znamenají atomy vodíku, alkylové skupiny nebo halogenalkylové skupiny, pod

07.10.02

podmínkou, že R^1 a R^2 současně neznamenají atomy vodíku, budou za reakčně/destilačních podmínek přecházet na své výchozí materiály. Pokud halogenalkylová skupina znamená 1,1,1,3,3,3-hexafluor-2-propylovou skupinu, potom bude vznikat SVF.

C. Obecné podmínky

Odborníkům v daném oboru je zřejmé, že tato destilace za reakčních podmínek se může provádět vsázkovým nebo kontinuálním způsobem. Za kontinuálních podmínek by se reakční činidla přidala do destilačního systému s novými složkami, jejichž množství bude sníženo o množství složek, které je kontinuálně recyklováno. Reakce a destilace by se měla provádět kontinuálně na kolonách, které jsou schopny separovat SVF azeotrop od ostatních reakčních složek a konstantně vařící směsi vody a HF a které jsou dostatečně velké, myšleno včetně vařáku, aby se zachoval požadovaný výkon. U tohoto způsobu, by mělo být rovněž připojeno zařízení související se separací HF a SVF, které by rovněž poskytovalo čistý SVF a proudy pro kontinuální recyklaci. Podmínky by se měly nastavit tak, aby se co nejvíce blížily podmínkám optimálním pro reakci i pro destilaci.

Reakce by měla být prováděna za stechiometrického přebytku HF, který bude posouvat rovnováhu směrem dopředu a poskytovat HF/SVF a HF/H₂O azeotropy. Proces má dobrý průběh při 15 molárních ekvivalentech až 18 molárních ekvivalentech nebo výhodně 25 molárních ekvivalentech až 30 molárních ekvivalentech HF ku HFIP.

Výraz „formaldehyd“ (CH₂O), jak je použit v celém textu přihlášky vynálezu, zahrnuje, není-li stanoveno

07.10.02

jinak, formaldehydové polymery, jakým je například trioxan, který je výhodný, a paraformaldehyd.

Reakční teplota není pro vynález nikterak zásadní, nicméně výrazně vyšších výtěžků se dosahuje při teplotě vyšší než 50 °C. Výhodně lze reakční destilaci provádět za autogenního tlaku 0,21 MPa až 0,27 MPa, který zajišťuje v hlavě kolony teplotu 45 °C až 75 °C.

2. Odstranění SVF extrakcí prováděnou během reakce

U druhého výhodného provedení způsob podle vynálezu zahrnuje extrakci SVF produktu z reakční směsi v průběhu reakce.

Požadavky na rozpouštědla, která by byla vhodná pro tuto extrakci, jsou následující:

1. Rozpouštědlo by mělo selektivně extrahovat SVF z fluormethylační směsi a nemělo by extrahovat HFIP.
2. Mělo by být hydrofobní.
3. Nemělo by extrahovat významnější množství HF.
4. Nemělo by extrahovat významnější množství CH_2O nebo jeho polymerních forem.
5. Rozpouštědlo by mělo být snadno separovatelné z SVF.

A. Vhodnost různých rozpouštědel pro extrakci SVF

Několik nepolárních rozpouštědel se hodnotilo z pohledu jejich schopnosti extrahovat SVF a HFIP z HF. Poměry SVF a HFIP v systému rozpouštědlo/HF se měřily smísením malého množství SVF nebo HFIP s dvouvrstvou směsí stejných objemů příslušného rozpouštědla a HF při 25 °C. Po promíchání dostatečném pro dosažení rovnováhy se plynovou chromatografií (GC) určila frakce původní sloučeniny nalézající se v rozpouštědle, a ta se kvantifikovala za použití standardů. Výsledky uvádí tabulka 1.

Tabulka 1: Dělicí koeficienty SVF a HFIP v systému rozpouštědlo/HF

Slouče- nina	HC-0.8 olej ^a	1,2,3- -Trichlorpropan	Isooktan	Krytox ^b	Perfluor- methyldekalin
SVF	1,00	0,45	0,30	0,32	0,22
HFIP	0,01	<0,005	<0,005	<0,005	<0,005

^a Směs tetrachlorhexafluorbutanů, komerčně dostupná jako HC-0.8 olej od společnosti Halocarbon Products Corporation

^b 1:1 Směs DuPont Krytox GLP 100 a K6

Jak demonstruje tabulka 1, velké množství rozpouštědel je schopno extrahovat SVF z HF. Zdá se, že mezi těmito rozpouštědly vyniká HC-0.8 olej. Na druhé straně žádné z rozpouštědel, která se podrobila analýze, neextrahovalo z HF významnější množství HFIP. Z těchto výsledků je zřejmé, že CFC rozpouštědla jsou rovněž vhodnými kandidáty pro extrakci. Lze tedy očekávat, že chlorované a fluorované uhlovodíky, chlorované uhlovodíky, perfluorované uhlovo-

díky, perfluorované ethery, uhlovodíky a další rozpouštědla splňující výše zmíněné požadavky, budou vhodné pro posun rovnováhy.

B. Obecné podmínky

Pořadí přidání reakčních činidel sice není pro vynález nikterak důležité, nicméně reakce se prováděla tak, že se do směsi bezvodého HF, formaldehydu a HC-0.8 oleje přidal za míchání HFIP. Ostatní produkty (viz níže) a SVF se extrahovaly rozpouštědlem. Vrstvy se separovaly, přidal se další HC-0.8 olej a reakce se nechala pokračovat až do okamžiku, kdy již nebyl patrný žádný další vývoj.

Ani přesné vymezení reakční teploty není pro vynález důležité, nicméně reakční doba a výtěžky budou podstatně lepší při teplotě vyšší než 50 °C. Výhodně by se reakční teplota měla udržovat v rozmezí 60 °C až 70 °C. Pro dosažení vysoké konverze HF i CH₂O by se HFIP mělo použít v přebytku. Výhodně se použil 50% molární přebytek až 100% molární přebytek CH₂O a až 1000 molární přebytek HF.

Množství rozpouštědla, které má být použito pro extrakci, není důležité, protože může být snadno recyklováno po destilaci SVF. U vsázkových reakcí je frekvence extrakcí důležitým faktorem pro účinný posun rovnováhy a zkrácení reakční doby. V ideálním případě by měl být způsob prováděn za kontinuálních extrakčních podmínek.

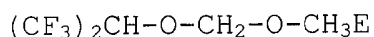
Jak již bylo naznačeno dříve, výtěžky SVF lze podle patentu US 4 469 898 zvýšit přidáním přebytku kyseliny sírové nebo dalších aditiv, který odloučí vodu produkovanou



při fluormethylaci HFIP. Je známo, že HF působí jako činidlo odlučující vodu. Podle patentu US 4 469 898 byla použita i další činidla odlučující vodu. Zjistilo se, že v kontextu vynálezu není takové použití dodatečných činidel odlučujících vodu nezbytné a extrakční proces lze výhodně provádět za absence jakéhokoliv dalšího činidla odlučujícího vodu kromě HF, který je použit jako výchozí materiál.

C. Izolace vedlejších produktů

Kromě čtyř hlavních vedlejších produktů (A až D) extrahovaných společně s SVF pomocí HC-0.8 z reakční směsi zde bylo po destilaci přítomno rovněž malé množství formaldehydu methyl[2,2,2-trifluor-1-(trifluormethyl)-ethyl]acetátu (sloučenina E).



U typického příkladu je složení produktů v HC-0.8 následující 1 % D, 63 % SVF, 1 % HFIP, 8 % B, 15 % A a 11 % C. Malé množství HFIP se z extraktu odstraní propláchnutím vodou. Destilace HC-0.8 extraktu poskytuje 50% až 57% izolovaný výtěžek SVF.

Sloučeninu A lze opakovaně zavést do reakční směsi (viz příklad 8), kde se stává dalším zdrojem SVF. Acetál C podléhá destilaci HC-0.8 extraktu a převádí se na SVF a formaldehyd (viz příklad 7). Ethers D, E a polyethery výše popsaného obecného vzorce budou podle předpokladů za reakčních podmínek rovněž přecházet na své výchozí materiály. Takže všechny významné vedlejší produkty vznikající jako výsledek reakce HFIP s HF a CH_2O , stejně



jako rozpouštědlo a nezreagovaný HFIP, lze recyklovat, což činí způsob podle vynálezu ohleduplným k životnímu prostředí a komerčně mnohem přitažlivějším než existující způsoby.

Následující příklady mají pouze ilustrativní charakter a nikterak neomezují rozsah vynálezu, který je jednoznačně vymezen příloženými patentovými nároky.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Příprava SVF reakcí a destilací HFIP/HF/CH₂O za atmosférického tlaku

Do 0,3litrového reaktoru Monel vybaveného 4'x1'' destilační kolonou, manometrem, termočlánkem, přívodem plynu, přívodem tekutiny a míchadlem se umístil trioxan (15,0 g, 0,50 mol jako CH₂O, 67% přebytek). Reaktor se ochladil na -30 °C, vakuoval a naplnil bezvodým fluorovodíkem (175 g, 8,75 mol) a HFIP (56,0 g, 0,333 mol). Směs se ohřála a destilace se zahájila při atmosférickém tlaku. 150 g Materiálu se shromáždilo při teplotě varu 19 °C až 20 °C. Přidal se další HF (139 g) a destilace pokračovala za účelem získání druhé frakce (157 g) s teplotou varu 19 °C. Zavedla se další část HF (157 g) a destilace pokračovala za účelem získání třetí frakce při teplotě 19 °C. Sloučené destiláty se analyzovaly smísením s vodou, separací organické vrstvy a analýzou pomocí GC. Celkem se izolovalo 37,4 g (0,187 mol) SVF s čistotou >99 %. Vzorek, který se odebral z hlavy kolony a zavedl do vody, neutralizoval roztokem hydroxidu draselného a



analyzoval pomocí GC-MS s externími standardy, naznačoval 21,1 g (0,126 mol) výchozího HFIP. Dosáhlo se tedy 62% konverze a získal se 92% výtěžek SVF.

Příklad 2

Příprava SVF reakcí a destilací HFIP/HF/CH₂O za zvýšených tlaků

Reakce se zahájily stejným způsobem jako v příkladu 1, ale destilace se prováděly za zvýšených tlaků (viz tabulka 2). Destiláty a obsahy varné baňky se analyzovaly výše popsaným způsobem, ve snaze stanovit množství nezreagovaného HFIP a připraveného SVF.

Tabulka 2: Reakce prováděná za zvýšeného tlaku

Reakční podmínky						HF/SVF	Konv., %	SVF vý- těžek, %
HF, mol	HFIP, mol	CH ₂ O, mol	Tepl. hlavy °C	Tepl. páry °C	Tlak MPa			
8,94	0,342	0,50	47-67	39-41	0,11-0,12	71:29	75	97 ^A
9,04	0,342	0,50	48-75	38-39	0,10-0,11	70:30	76	97 ^A
9,60	0,349	0,50	50-82	41-44	0,12-0,14	71:29	79	93 ^{AB}
25,2 ^c	0,81 7	0,81 7	45-62	43-46	0,12-0,15	75:25	78	95 ^A

^A Čistota SVF po separaci vodou byla 99,5+%;

^B Ve varné baňce byl rovněž zjištěn 3% acetal C;

^C Do HF refluxujícího při 0,138 MPa se rovněž přidala směs HFIP a trioxanu



Příklad 3

Příprava SVF reakcí a destilací HFIP/HF/CH₂O při nízké koncentraci CH₂O

Podobným způsobem jako v příkladu 1 se do 0,1litrové varné baňky umístil trioxan (9,0 g, 0,3 mol jako CH₂O), HFIP (169,7 g, 1,01 mol, 237% přebytek HFIP) a HF (362,4 g, 18,12 mol). Směs se destilovala při tlaku 0,124 MPa až 0,138 MPa. SVF s vyšší než 99,5% čistotou se získal ze vzorků propláchnutých vodou. Současně se vzorky odebrané z hlavy kolony (přibližně 10 g) propláchly vodou, extrahovaly směsí tetrachlorhexafluorbutanů, HC-0.8 olejem (2x 2 ml), a extrakty se analyzovaly GC za účelem sledování průběhu reakce (viz tabulka 3). Přibližně po 6 h reakce a destilace se do varné baňky přidala voda a obsah varné baňky se neutralizoval roztokem hydroxidu draselného a destiloval za atmosférického tlaku s cílem izolovat nezreagovaný HFIP. Dvě frakce se jímaly při teplotě varu 58 °C až 60 °C (99% HFIP) a 67 °C až 98 °C (39% HFIP) představujících celkem 99,6 g (0,593 mol) HFIP. Byla zjištěna 29% konverze HFIP a získal se 79% výtěžek SVF.

Tabulka 3: Analýza obsahu varné baňky během destilace SVF

Vzorek ve varné baňce, č.	Celková reakční doba, h	Produkt, % hmotn., v HC-0.8 extraktu			
		SVF	Acetály B+C	Ether A	Ether D
1	1	6,6	1,7	<0,1	<0,1
2	2	3,3	0,5	žádný	žádný
3	4	0,3	<0,1	žádný	žádný

Příklad 4

Dělení HF/SVF azeotropů (63:37) ochlazením na $-63\text{ }^{\circ}\text{C}$

Výchozí směs, hmotn.	155,8 g
poměr HF/SVF	63:37.

Po ochlazení na $-63\text{ }^{\circ}\text{C}$ činil objem spodní vrstvy přibližně 20 ml až 25 ml. Vrstvy se separovaly, zvažily a každá z vrstev se smísila s ledovou vodou. SVF izolovaný z ledové vody z každé z vrstev se jímá a zvažil.

Spodní vrstva, hmotn.	30,4 g
led-voda	140,1 g
separovaný SVF	27,1 g
HF/SVF ve spodní vrstvě	11:89
horní vrstva, hmotn.	125,1 g
led-voda	377,9 g
separovaný SVF	30,1 g
HF/SVF v horní vrstvě	76:24
celkem SVF z obou vrstev, g	57,2 g
izolace SVF, % $57,2/155,8 \times 0,37 =$	99.

Jak je patrné, poměr HF/SVF je výrazně vyšší ve prospěch SVF ve spodní vrstvě chlazené směsi než je tomu při pokojové teplotě. Tato obohacená směs se snadno separuje na čistý SVF a HF/SVF azeotrop destilací.

Příklad 5

Separace HF/SVF změnou složení azeotropu za použití rozdílných tlaků při destilaci

Tabulka 4 uvádí seznam teplot varu azeotropu a zastoupení SVF a HF při destilaci prováděné za různých tlaků. Azeotrop získaný při tlaku 0,448 MPa obsahuje 45 % SVF. Směs tohoto složení lze destilovat při tlaku 0,103 MPa a získat tak azeotrop obsahující 20 % SVF, jako složku s nižší teplotou varu, a čistý SVF, jako složku s vyšší teplotou varu.

Tabulka 4: SVF/HF Binární azeotropní kompozice

Teplota, °C	Tlak, MPa	SVF	
		Molární frakce	% hmotn.
19	0,103	0,027	20
35	0,172	0,042	30
45	0,241	0,055	37
55	0,344	0,063	40
64	0,449	0,076	45

Příklad 6

Příprava SVF fluormethylací HFIP s následnou extrakcí pomocí HC-0.8 oleje

Do 0,3litrového reaktoru Monel vybaveného manometrem, termočlánkem, přívodem plynu, přívodem tekutiny a míchadlem se umístí trioxan (10,9 g, 0,12 mol). Reaktor se uzavřel, ochladil na -30 °C, vakuoval a naplnil bezvodým HF (36,6 g, 1,83 mol). Směs se ohřála za míchání pomocí magnetického

07.10.02

míchadla na teplotu 31 °C, v důsledku čehož se vytvořil tlak 0,069 MPa. Z bomby natlakované dusíkem se přidal HFIP (30,3 g, 0,18 mol). Reaktor se ohřál na 60 °C až 65 °C a natlakoval na 0,110 MPa až 0,227 MPa a za těchto podmínek se udržoval 6 h. Vzorek (7,93 g) se zavedl do směsi ledu a vody (49,7 g) a organická vrstva (1,56 g) se separovala a analyzovala pomocí GC. Organická směs byla tvořena 5 % E, 10 % HFIP, 55 % SVF a celkem 30 % sloučenin A až C. Množství SVF ve vzorku (0,9 g) odpovídalo 23 % celkového možného SVF.

Po odebrání vzorku se do varné baňky přidal HC-0.8 olej (98 g, 57 ml) a v míchání se pokračovalo další 1 h při teplotě 60 °C až 62 °C a tlaku 0,262 MPa až 0,276 MPa (v systému byl přítomen určitý podíl N₂). Odebralo se 95 g HC-0.8 extraktu a zjistilo se, že obsahuje 8 % SVF. Přidala se další část HC-0.8 oleje (70 g) a po 1 h se olejová vrstva odstranila. Obsah SVF ve druhém extraktu činil 5 %. V reakci se pokračovalo a provedlo se několik HC-0.8 extrakcí až do okamžiku, kdy nebyl extrahován v podstatě žádný SVF. Sloučené extrakty shromážděné během 28 h činily celkem 391 g a obsah SVF v těchto sloučených extraktech představoval 4,5 % neboli 18,3 g, resp. 0,092 mol. Složení produktu v extraktu bylo: 2 % D, 60 % SVF, 3 % HFIP, 4 % B, 15 % C a 13 % A.

Po provedení extrakcí se zbytek (31 g) vлил do ledové vody. Zjistilo se, že vodná vrstva představuje 280 g. 10 g tohoto roztoku se neutralizovalo hydroxidem amonným, čímž se získalo 13,3 g nového roztoku, který se analyzoval pomocí GC-MS, ve snaze stanovit koncentraci HFIP. Zjistilo se, že tato koncentrace dosahuje 0,51 % při celkové hmotnosti HFIP ve vodném extraktu a HC-0.8 extraktu 3,0 g neboli 0,018 mol. Dosáhlo se tedy 90% konverze HFIP a přímý

výtěžek SVF činil 57 %, nepočítaje množství dostupné z vedlejších produktů.

Příklad 7

Příprava SVF fluormethylací HFIP při přítomnosti HC-0.8 oleje jako výchozího produktu

Do 0,3litrového reaktoru Monel vybaveného manometrem, termočlánkem, přívodem plynu, přívodem tekutiny a míchadlem se umístil trioxan (32,4 g, 0,36 mol, nebo 1,08 mol CH_2O). Reaktor se uzavřel a ochladil na teplotu $-30\text{ }^\circ\text{C}$, vakuoval a naplnil bezvodým fluorovodíkem (125 g, 6,25 mol). Směs se za míchání magnetickým míchadlem ohřála na $56\text{ }^\circ\text{C}$, načež se vyvinul tlak 0,200 MPa. Z bomby natlakované dusíkem se přidal HFIP (89,3 g, 0,532 mol) a následně se přidal HC-0.8 (70 g, 40,5 ml). Reakce probíhala při teplotě $60\text{ }^\circ\text{C}$ až $65\text{ }^\circ\text{C}$ a tlaku 0,344 MPa až 0,413 MPa.

Přibližně po 1 h se odebralo 60 g extraktu HC-0.8. Zjistilo se, že obsahuje 10 % SVF. Přidala se další část HC-0.8 (71 g) a reakce pokračovala za současného odstranění několika částí oleje a přiměřeného nahrazení těchto částí při teplotě $60\text{ }^\circ\text{C}$ až $65\text{ }^\circ\text{C}$ až do okamžiku, kdy nebyl v extraktu nalezen v podstatě žádný SVF. Hmotnost sloučených extraktů dosahovala 1228 g a obsah SVF v těchto extraktech činil 3,7 %. Složení všech produktů bylo: 1 % D, 1 % HFIP, 63 % SVF, 8 % B, 11 % C a 15 % A.

Destilace 1123 g HC-0.8 extraktu po propláchnutí NH_4OH a vysušení nad SiO_2 poskytla: 42,8 g produktu s teplotou varu $58\text{ }^\circ\text{C}$ až $59\text{ }^\circ\text{C}$ tvořeného 99,7 % SVF a stopovým množstvím B a E; 18,6 g druhé frakce s teplotou varu $70\text{ }^\circ\text{C}$



až 130 °C tvořené 9 % SVF, 29 % B, 58 % HC-0.8 a stopovým množstvím E. Při odebírání druhé frakce se v chladiči usazoval bílý krystalický produkt (polymer CH₂O). V destilovaném materiálu ani ve varné baňce nebyla nalezena žádná sloučenina C. Celkové množství SVF, vztaženo k výchozí hmotnosti HC-0.8 roztoku, činilo 48,7 g neboli 0,243 mol.

Množství nezreagovaného HFIP činilo 8,4 g neboli 0,05 mol, což odpovídá 91% konverzi a 50% výtěžku SVF, vztaženo ke spotřebovanému HFIP, pokud nebylo zahrnuto množství SVF, které lze izolovat z vedlejších produktů.

Příklad 8

Příprava SVF reakcí etheru A s HF

Do 0,3litrového reaktoru Monel vybaveného manometrem, termočlánkem, přívodem plynu, přívodem tekutiny a míchadlem se přidal ether A (20,6 g, 0,054 mol). Reaktor se uzavřel a ochladil na teplotu -30 °C, vakuoval a naplnil bezvodým fluorovodíkem (25 g, 1,25 mol) a HC-0.8 (44 g) a reakční směs se ohřála na 60 °C až 70 °C. Po 1,5 h se odebral vzorek HC-0.8 extraktu (28 g) a v reakci se pokračovalo za současných extrakcí způsobem popsáným v příkladu 7. Celkem se shromáždilo 284 g HC-0.8 extraktu s 3,9% obsahem SVF, což odpovídalo 11,1 g neboli 0,055 mol materiálu. Na základě obsahu etheru A v HC-0.8 roztoku (0,3 %) se zjistila 96% konverze a 53% výtěžek SVF.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Způsob přípravy fluormethyl 2,2,2-trifluor-1-(trifluormethyl)ethyletheru (sevofluranu), v y z n a č e n ý t í m , že zahrnuje následující kroky:

- a) reakci směsi obsahující 1,1,1,3,3,3-hexafluor-2-propanol (HFIP), formaldehyd a fluorovodík za vzniku sevofluranu;
- b) oddestilování azeotropu sevofluranu a fluorovodíku v podstatě prostého HFIP z reakční směsi;
a
- c) separaci sevofluranu z azeotropu.

2. Způsob podle nároku 1, v y z n a č e n ý t í m , že zahrnuje reakci HFIP, formaldehydu a stechiometrického přebytku fluorovodíku.

3. Způsob podle nároku 1, v y z n a č e n ý t í m , že se provádí za zvýšeného tlaku.

4. Způsob podle nároku 1, v y z n a č e n ý t í m , že dále zahrnuje převedení vedlejších produktů reakce na sevofluran, přičemž vedlejší produkty se zvolí z množiny sestávající z bis{[2,2,2-trifluor-1-(trifluormethyl)ethoxy]methyl}etheru, formaldehydu di[2,2,2-trifluor-1-(trifluormethyl)ethyl]acetálu, formaldehydu fluormethyl-



[2,2,2-trifluor-1-(trifluormethyl)ethyl]acetálu, formaldehydu methyl[2,2,2-trifluor-1-(trifluormethyl)ethyl]acetálu a bis(fluormethyl)etheru, a převedení zahrnuje udržení vedlejších produktů při reakčních podmínkách nebo opakované zavedení vedlejších produktů do reakce.

5. Způsob podle nároku 1, v y z n a č e n ý t í m , že se sevofluran separuje z jeho fluorovodíkového azeotropu rozpouštědlovou extrakcí rozpouštědlem, které je schopno selektivně extrahovat sevofluran.

6. Způsob podle nároku 5, v y z n a č e n ý t í m , že se rozpouštědlo zvolí z množiny sestávající z chlorovaných a fluorovaných uhlovodíků, chlorovaných uhlovodíků, perfluorovaných uhlovodíků, perfluoretherů a uhlovodíků.

7. Způsob podle nároku 6, v y z n a č e n ý t í m , že se rozpouštědlo zvolí z množiny sestávající z tetra-chlorhexafluorbutanů.

8. Způsob podle nároku 7, v y z n a č e n ý t í m , že rozpouštědlem je HC-0.8 olej.

9. Způsob podle nároku 1, v y z n a č e n ý t í m , že se sevofluran separuje z jeho fluorovodíkového azeotropu chlazením, jehož výsledkem je vznik dvou vrstev, z nichž

jedna je obohacená o sevofluran a sevofluran s vyšší čistotou se z této vrstvy získá destilací.

10. Způsob podle nároku 1, v y z n a č e n ý t í m , že se sevofluran separuje ze svého fluorovodíkového azeotropu destilací při jedné hodnotě tlaku, při které se získá azeotrop s rozdílným složením, z něhož lze sevofluran s vyšší čistotou získat destilací při druhé hodnotě tlaku.

11. Způsob podle nároku 1, v y z n a č e n ý t í m , že se voda z reakční směsi odstraní jako konstantně vařící směs s fluorovodíkem.

12. Způsob podle nároku 1, v y z n a č e n ý t í m , že směs obsahuje jeden nebo více polyetherů obecného vzorce $R^1O(CH_2O)nR^2$, kde n znamená 1 nebo 2 a R^1 a R^2 se nezávisle zvolí z množiny sestávající z atomu vodíku, alkylových skupin a halogenalkylových skupin, přičemž R^1 a R^2 neznamenaají současně atom vodíku.

13. Způsob přípravy fluormethyl 2,2,2-trifluor-1-(trifluormethyl)ethyletheru (sevofluranu), v y z n a č e n ý t í m , že zahrnuje reakci směsi obsahující 1,1,1,3,3,3-hexafluor-2-propanol (HFIP), formaldehyd a fluorovodík, za destilačních podmínek a za absence dehydratačního činidla, protonačního činidla a činidla generujícího fluoridový iont.

07.10.00

14. Způsob podle nároku 13, v y z n a č e n ý t í m , že zahrnuje reakci 1,1,1,3,3,3hexafluor-2-propanolu s formaldehydem a stechiometrickým přebytkem fluorovodíku za destilačních podmínek.

15. Způsob podle nároku 13, v y z n a č e n ý t í m , že se provádí za zvýšeného tlaku.

16. Způsob podle nároku 13, v y z n a č e n ý t í m , že se sevofluran z reakční směsi odstraní destilací jako azeotrop s fluorovodíkem.

17. Způsob podle nároku 13, v y z n a č e n ý t í m , že dále zahrnuje převedení vedlejších produktů reakce na sevofluran, přičemž vedlejší produkty se zvolí z množiny sestávající z bis{[2,2,2-trifluor-1-(trifluormethyl)ethoxy]methyl}etheru, formaldehydu di[2,2,2-trifluor-1-(trifluormethyl)ethyl]acetátu, formaldehydu fluoromethyl-[2,2,2-trifluor-1-(trifluormethyl)ethyl]acetátu, formaldehydu methyl[2,2,2-trifluor-1-(trifluormethyl)-ethyl]acetátu a bis(fluormethyl)etheru, a převedení zahrnuje udržení vedlejších produktů při reakčních podmínkách nebo opakované zavedení vedlejších produktů do reakce.

18. Způsob podle nároku 13, v y z n a č e n ý t í m , že se sevofluran separuje z jeho fluorovodíkového azeotropu rozpouštědlovou extrakcí.

19. Způsob podle nároku 18, v y z n a č e n ý t í m , že se rozpouštědlo zvolí z množiny sestávající z chlorovaných a fluorovaných uhlovodíků, chlorovaných uhlovodíků, perfluorovaných uhlovodíků, perfluoretherů a uhlovodíků.

20. Způsob podle nároku 19, v y z n a č e n ý t í m , že se rozpouštědlo zvolí z množiny sestávající z tetrachlorhexafluorbutanů.

21. Způsob podle nároku 20, v y z n a č e n ý t í m , že rozpouštědlem je HC-0.8 olej.

22. Způsob podle nároku 13, v y z n a č e n ý t í m , že se sevofluran separuje z jeho fluorovodíkového azeotropu chlazením, jehož výsledkem je vznik dvou vrstev, z nichž jedna je obohacená o sevofluran a sevofluran s vyšší čistotou se z této vrstvy získá destilací.

23. Způsob podle nároku 13, v y z n a č e n ý t í m , že se sevofluran separuje ze svého fluorovodíkového azeotropu destilací při jedné hodnotě tlaku, při které se získá azeotrop s rozdílným složením, z něhož lze sevofluran s vyšší čistotou získat destilací při druhé hodnotě tlaku.

07.10.02

24. Způsob podle nároku 13, v y z n a č e n ý t í m , že se voda z reakční směsi odstraní jako konstantně vařící směs s fluorovodíkem.

25. Způsob podle nároku 13, v y z n a č e n ý t í m , že směs obsahuje jeden nebo více polyetherů obecného vzorce $R^1O(CH_2O)_nR^2$, kde n znamená 1 nebo 2 a R^1 a R^2 se nezávisle zvolí z množiny sestávající z atomu vodíku, alkylových skupin a halogenalkylových skupin, přičemž R^1 a R^2 neznamenaají současně atom vodíku.

26. Způsob přípravy fluormethyl 2,2,2-trifluor-1-(trifluormethyl)ethyletheru (sevofluranu), v y z n a č e n ý t í m , že zahrnuje reakci směsi obsahující 1,1,1,3,3,3-hexafluor-2-propanol (HFIP), formaldehyd a vodík v přítomnosti nebo za dodatečného přidání rozpouštědla, které je schopné selektivně extrahovat sevofluran.

27. Způsob podle nároku 26, v y z n a č e n ý t í m , že zahrnuje reakci směsi obsahující 1,1,1,3,3,3-hexafluor-2-propanol (HFIP), formaldehyd a fluorovodík v přítomnosti nebo za dodatečného přidání bezvodého rozpouštědla schopného selektivně extrahovat sevofluran.

28. Způsob přípravy fluormethyl 2,2,2-trifluor-1-(trifluormethyl)ethyletheru (sevofluranu), v y z n a č e n ý t í m , že zahrnuje reakci směsi obsahující 1,1,1,3,3,3-hexafluor-2-propanol (HFIP), formaldehyd a fluorovodík za

07.10.02

absence dehydratačního činidla, protonačního činidla a činidla generujícího fluoridový iont ale v přítomnosti nebo za dodatečného přidání rozpouštědla schopného selektivně extrahovat sevofluran.

29. Způsob přípravy fluormethyl 2,2,2-trifluor-1-(trifluormethyl)ethyletheru (sevofluranu), v y z n a č e n ý t í m , že zahrnuje reakci směsi obsahující 1,1,1,3,3,3-hexafluor-2-propanol (HFIP), formaldehyd a fluorovodík v přítomnosti nebo za dodatečného přidání rozpouštědla schopného selektivně extrahovat sevofluran, přičemž uvedené rozpouštědlo se zvolí z množiny sestávající z chlorovaných a fluorovaných uhlovodíků, chlorovaných uhlovodíků, perfluorovaných uhlovodíků, perfluoretherů a uhlovodíků.

30. Způsob podle nároku 29, v y z n a č e n ý t í m , že rozpouštědlem schopným selektivně extrahovat sevofluran je HC-0.8 olej.

31. Způsob podle nároku 30, v y z n a č e n ý t í m , že zahrnuje:

- a) zvedení HFIP do reakce s formaldehydem a fluorovodíkem v přítomnosti nebo za dodatečného přidání HC-0.8 oleje za vzniku roztoku HC-0.8 oleje obsahujícího sevofluran, bis{[2,2,2-trifluor-1-(trifluormethyl)ethoxy]-methyl}ether, formaldehyd di[2,2,2-trifluor-1-(trifluormethyl)ethyl]acetátu, formaldehyd methyl-[2,2,2-trifluor-1-(trifluormethyl)ethyl]acetátu a form-

07.10.02

aldehyd fluormethyl[2,2,2-trifluor-1-(trifluor-methyl)ethyl]acetálu;

- b) separaci sevofluranu z roztoku HC-0.8 oleje destilací za vzniku sevofluranu a reziduálního roztoku HC-0.8 oleje; a
- c) recyklaci reziduálního roztoku HC-0.8 oleje do reakce.

32. Způsob podle nároku 31, v y z n a č e n ý t í m , že dále zahrnuje přípravu sevofluranu uvedením bis([2,2,2-trifluor-1-(trifluormethyl)ethoxy]methyl)etheru do reakce s fluorovodíkem v přítomnosti nebo za dodatečného přidání rozpouštědla schopného selektivně extrahovat sevofluran.

33. Způsob podle nároku 32, v y z n a č e n ý t í m , že se rozpouštědlo schopné selektivně extrahovat sevofluran zvolí z množiny sestávající z chlorovaných a fluorovaných uhlovodíků, chlorovaných uhlovodíků, perfluorovaných uhlovodíků, perfluoretherů a uhlovodíků.

34. Způsob podle nároku 33, v y z n a č e n ý t í m , že rozpouštědlem schopným selektivně extrahovat sevofluran je HC-0.8 olej.

35. Způsob podle nároku 31, v y z n a č e n ý t í m , že dále zahrnuje přípravu sevofluranu reakcí formaldehydu di[2,2,2-trifluor-1-(trifluormethyl)ethyl]-

07.10.03

acetálu a formaldehydu fluormethyl[2,2,2-trifluor-1-(trifluormethyl)ethyl]acetálu s fluorovodíkem a formaldehydem v přítomnosti nebo za přidání rozpouštědla schopného selektivně extrahovat sevofluran.

36. Způsob podle nároku 35, v y z n a č e n ý t í m , že se rozpouštědlo schopné selektivně extrahovat sevofluran zvolí z množiny sestávající z chlorovaných a fluorovaných uhlovodíků, chlorovaných uhlovodíků, perfluorovaných uhlovodíků, perfluoretherů a uhlovodíků.

37. Způsob podle nároku 36, v y z n a č e n ý t í m , že rozpouštědlem schopným selektivně extrahovat sevofluran je HC-0.8 olej.

38. Způsob podle nároku 29, v y z n a č e n ý t í m , že směs obsahuje jeden nebo více polyetherů obecného vzorce $R^1O(CH_2O)_nR^2$, kde n znamená 1 nebo 2 a R^1 a R^2 se nezávisle zvolí z množiny sestávající z atomu vodíku, alkylových skupin a halogenalkylových skupin, přičemž R^1 a R^2 neznamenaají současně atom vodíku.

39. Způsob separace fluormethyl 2,2,2-trifluor-1-(trifluormethyl)ethyletheru (sevofluranu) ze směsi obsahující sevofluran, 1,1,1,3,3,3-hexafluor-2-propanol (HFIP) a fluorovodík, v y z n a č e n ý t í m , že zahrnuje:

07.10.02

- a) poskytnutí směsi obsahující sevofluran, HFIP a fluorovodík;
- b) oddestilování azeotropu sevofluranu a fluorovodíku v podstatě prostého HFIP ze směsi; a
- c) separaci sevofluranu z azeotropu.

40. Způsob přípravy fluormethyl 2,2,2-trifluor-1-(tri-fluormethyl)ethyletheru (sevofluranu) ze směsi obsahující sevofluran, 1,1,1,3,3,3-hexafluor-2-propanol (HFIP) a fluorovodík, v y z n a č e n ý t í m, že zahrnuje:

- a) poskytnutí směsi obsahující sevofluran, HFIP a fluorovodík; a
- b) extrakci rozpouštědlem schopným selektivně extrahovat sevofluran.

41. Způsob přípravy fluormethyl 2,2,2-trifluor-1-(tri-fluormethyl)ethyletheru (sevofluranu) ze směsi obsahující sevofluran a fluorovodík, v y z n a č e n ý t í m, že zahrnuje:

- a) poskytnutí směsi obsahující sevofluran a fluorovodík;
a
- b) ochlazení směsi za vzniku dvou vrstev, z nichž jedna má zvýšenou koncentraci sevofluranu a z této vrstvy lze získat sevofluran s vyšší čistotou destilací.

07.10.02

42. Způsob odstranění vody ze směsi obsahující fluorovodík a vodu, v y z n a č e n ý t í m, že zahrnuje:

- a) poskytnutí směsi obsahující fluorovodík a vodu; a
- b) odstranění vody ze směsi ve formě konstantně vařící směsi s fluorovodíkem.

43. Způsob přípravy fluormethyl 2,2,2-trifluor-1-(tri-fluormethyl)ethyletheru (sevofluranu), v y z n a č e n ý t í m, že zahrnuje následující kroky:

- a) reakci směsi obsahující 1,1,1,3,3,3-hexafluor-2-propanol (HFIP), formaldehyd a fluorovodík za vzniku sevofluranu;
- b) podrobení reakční směsi frakční destilaci, která izoluje frakční destilát obsahující sevofluran; a
- c) izolaci sevofluranu s vyšší čistotou z frakčního destilátu.

Zastupuje: