

P 0 7 0 0 4 8 8

15.9.88

NYOMDAPÉLDÁNY

701633/SM

KIVONAT

Eljárás 1,2,2,2-tetrafluor-etil-difluor-metil-éter előállítására

A találmány tárgya eljárás 1,2,2,2-tetrafluor-etil-difluor-metil-éter (dezflurán) előállítására.

Az eljárást az jellemezi, hogy 1-klór-2,2,2-trifluor-etil-difluor-metil-étert (izo-flurán) antimon-pentafluorid jelenlétében hidrogén-fluoriddal reagáltatnak.

701633/SM

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

Eljárás 1,2,2,2-tetrafluor-etil-difluor-metil-éter előállítására

A találmány tárgyát inhalációs érzéstelenítőszerké képezik. Közelebbről a találmány tárgya egy javított eljárás 1,2,2,2-tetrafluor-etil-difluor-metil-éter (Desflurane) előállítására.

Általában az alkánok és alkilcsoportot tartalmazó vegyületek fluorozását megnehezíti az, hogy egy reakció alapanyagát nem lehet a kívánt pozícióban hatásosan monofluorozni úgy, hogy a reakcióban a konverzió (vagyis a kiindulási anyag reagálatlanul nem maradt része) és a hozam (a reakcióban részt vett kiindulási anyagnak az a része, amely fluorozáson ment át) nagy legyen. Az egyik megközelítésben magas konverzió és hozam eléréséhez a fluorozószerkeket olyan moláris mennyiségben alkalmazzák, hogy a sztöchiometrikus arányhoz képest feleslegben legyenek a reakció kiindulási anyagához képest. A konverzió és a hozam azonban így is gyenge marad.

Az oldószer és fluorozószer, valamint bármely melléktermék – amelyek például abból származnak, hogy a reakció kiindulási anyaga fuorozódás helyett elbomlik – szennyezésként bennmaradhat a kívánt fluorozott végtermékben, és ezeket tisztítás útján el kell távolítani.

Az 1,2,2,2-tetrafluor-etil-difluor-metil-éter ($\text{CF}_3\text{CHFOCHF}_2$) – a dezflurán néven is ismert halogénezett alkil-éter – fontos inhalációs érzéstelenítőszer, különösen jól használható járóbetegeknél alkalmazott eljárásokban vagy éber állapotú szedálásban. Erre a célra nagyon tisztának kell lennie, ezért nagymértékben szükségesek olyan gazdaságos és hatékony módszerek dezflurán előállítására, melyek a szennyezések előfordulását minimalizálják vagy megszüntetik.

Többféle módszer ismert dezflurán előállítására. A 2,361,058 (1975) számú német nyilvánosságra-hozatali iratban ismertetett módszer kiindulási anyagként 1,2,2,2-tetrafluor-etil-metil-étert ($\text{CF}_3\text{CHFOCH}_3$) használ, ebből fotoklórozással 1,2,2,2-tetrafluor-etil-diklór-metil-étert ($\text{CF}_3\text{CHFOCHCl}_2$) állítanak elő. Ezt a klórozott vegyületet azután antimon-pentaklorid (SbCl_5) katalizátor jelenlétében vízmentes hidrogén-fluoriddal reagáltatják, így megkapják a $\text{CF}_3\text{CHFOCHF}_2$ képletű vegyületet

(dezflurán). Ennek a módszernek az a hátránya, hogy bonyolult, többlépéses szintézis, amely nagy mennyiségű klórt használ, és a fluorozás során egyéb szennyezések mellett nem megfelelően fluorozott melléktermékek (például $\text{CF}_3\text{CHFOCH}_2\text{F}$ képletű vegyület) is képződnek. Tehát a kellőképpen tiszta termék előállítása nehéz és költséges. Az a tény, hogy egyes szennyezések hasonlóak a kívánt termékhez, csak nem a megfelelő pozíciókban vannak fluorozva, azt jelenti, hogy a kívánt termék vele azonos molekulatömegű és szerkezetű szennyezéseket tartalmaz, ami megnehezíti a tisztítást.

Ennek ellenére a hidrogén-fluorid alkalmazása antimon-pentaklorid jelenlétében vonzó eljárás maradt sokféle fluorozott szénhidrogén és ezekhez szerkezetileg hasonló származékok előállítására. A 2,005,708 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás például klór-fluor-alkánok előállítására olyan módszert ismertet, melyben egy klórozott szénhidrogént antimon-pentaklorid vagy antimon-pentaklorid és antimon-triklorid keverékének jelenlétében hidrogén-fluoriddal reagáltatnak. Ugyancsak szerves klórvegyületek (például szén-tetraklorid, metilén-diklorid, fluor-triklór-metán) hidrogén-fluoriddal végzett fluorozását írja le a 2,005,705 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás. A klór-fluor-alkánok előállítására szolgáló eljárást antimon-pentaklorid katalizátor jelenlétében hajtják végre.

Az is ismert, hogy fluorozott alkánok előállításához katalizátorként sikeresen alkalmazhatók vegyes halogenidek. A 129,863 számú európai szabadalmi bejelentés egy olyan eljárást ír le, melyben vegyes halogenidek (vagyis antimon-klorid-fluoridok) előállítására antimon-pentakloridot hidrogén-fluoriddal reagáltatnak. A vegyes halogenideket azután valamilyen halogénezett alkánnal (például szén-tetrakloriddal vagy más halogénezett szénvegyülettel) reagáltatva klór-fluor-alkánokat kapnak.

Különösen előnyös az antimon-pentaklorid alkalmazása fluorozott éterek előállításához, amennyiben feleslegessé teheti magas hőmérséklet és nagy nyomás alkalmazását. A 4,874,901 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás szerint, mely az általánosan használt éter-fluorozási módszerek egyik példája, $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OCHCl}_2$ képletű vegyület fluorozásával $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OCHF}_2$ képletű vegyületet, $\text{CF}_3\text{CHClOCHCl}_2$ képletű vegyület fluorozásával pedig $\text{CF}_3\text{CHClOCHF}_2$ képletű vegyületet állítanak elő antimon-pentaklorid jelenléte nélkül. Ehhez nagy nyomás és magas, 200°C feletti hőmérséklet szükséges. A 3,869,519 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás $\text{CF}_3(\text{CH}_3)\text{CHOCHCl}_2$ képletű vegyület antimon-penta-

klorid jelenlétében vízmentes hidrogén-fluoriddal végzett fluorozását ismerteti, melynek során $\text{CF}_3(\text{CH})_3\text{CHOCHF}_2$ képletű vegyületet kapnak. A leírás szerint az eljárás-hoz adott esetben antimon-pentafluorid is használható. A 3,962,460 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás különböző egyéb klórozott éterek fluorozását ismerteti, amit vízmentes hidrogén-fluoriddal, antimon-pentaklorid jelenlétében végeznek. Itt lényegesen kisebb nyomásokat és alacsonyabb hőmérsékleteket kell alkalmazni, mint a 4,874,901 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás szerinti eljárásban.

A dezflurán előállításában különös jelentőséggel bír az 5,026,924 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás szerinti eljárás, amelyben $\text{CF}_3\text{CHFOCHF}_2$ képletű vegyület (dezflurán) előállítására $\text{CF}_3\text{CHClOCHF}_2$ képletű vegyületet (izoflurán) antimon-pentaklorid katalizátor alkalmazásával fluoroznak. A leírás egy antimon-klorid-fluorid katalizátort is említ, jelezve, hogy „a szakmában jártasak tudják, hogy a hidrogén-fluorid és az antimon-pentaklorid reakcióba lép egymással, aminek eredményeként vegyes antimon-fluorid-klorid katalizátor képződik *in situ*. Az ilyen vegyes katalizátor szintén alkalmazható a találmány megvalósításában, és szintén a találmány oltalmi körébe tartozik.”

Az 5,026,924 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás szerinti eljárásnak azonban komoly hátránya, hogy elfogadható hozam és konverzió eléréséhez a hidrogén-fluoridot jelentős mólfeleslegben kell alkalmazni a reakció kiindulási anyagához képest. A fluorozószer feleslegének alkalmazása megnöveli az előállítási költségeket, és szükségessé teheti a hidrogén-fluorid feleslegének eltávolítását a dezflurán termékből. Az említett leírásban például az áll, hogy 78,2 %-os konverzió és 90,9 %-os hozam eléréséhez a hidrogén-fluoridot a $\text{CF}_3\text{CHClOCHF}_2$ képletű vegyülethez viszonyítva 1,9:1 mólarányban kell alkalmazni. Amikor ezeket a reagenseket 1:1 arányban alkalmazták, a konverzió csak 18 %, a hozam pedig 61 % lett.

Tehát a találmány tárgya egy eljárás 1,2,2,2-tetrafluor-etil-difluor-metil-éter ($\text{CF}_3\text{CHFOCHF}_2$, dezflurán) előállítására, amely nagy hozamot nyújt anélkül, hogy a fluorozószerként használt hidrogén-fluoridot a reakció kiindulási anyagához képest nagy mólfeleslegben kellene alkalmazni. Az eljárás abból áll, hogy 1-klór-2,2,2-trifluor-etil-difluor-metil-étert ($\text{CF}_3\text{CHClOCHF}_2$, izoflurán) antimon-pentafluorid jelenlétében hidrogén-fluoriddal reagáltatunk. Meglepő módon azt tapasztaltuk, hogy a $\text{CF}_3\text{CHFOCHF}_2$ képletű vegyület előállításához antimon-pentaklorid vagy vegyes an-

timon-fluorid-klorid katalizátor helyett antimon-pentafluoridot alkalmazva jó konverziós értékek és hozamok érhetők el, ugyanakkor elkerülhető a hidrogén-fluorid moláris feleslegben való alkalmazása, vagy az, hogy magas reakcióhőmérsékletet és nagy nyomást alkalmazzunk. Így azután a lebomlási termékek eltávolítására és az el nem használódott fluorozószer visszanyerésére és/vagy semlegesítésére sincs szükség, ami lényeges gazdasági előnyt jelent a jelenleg használatos előállítási eljárásokkal szemben.

A találmány szerinti eljárásban 1,2,2,2-tetrafluor-etil-difluor-metil-éter ($\text{CF}_3\text{CHFOCHF}_2$) előállítására az 1-klór-2,2,2-trifluor-etil-difluor-metil-éter ($\text{CF}_3\text{CHClOCHF}_2$) kiindulási anyagot antimon-pentafluorid jelenlétében hidrogén-fluoriddal reagáltatjuk.

Az eljárás kiindulási anyaga, az 1-klór-2,2,2-trifluor-etil-difluor-metil-éter ($\text{CF}_3\text{CHClOCHF}_2$, izoflurán) kereskedelmi forgalomban kapható, vagy a 3,535,388 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás szerinti módon előállítható.

A reakcióhoz előnyösen kereskedelmi minőségű hidrogén-fluoridot használunk. Szennyezések (beleértve a vizet) mindaddig lehetnek jelen, míg az 1,2,2,2-tetrafluor-etil-difluor-metil-éter előállítására szolgáló fluorozási reakcióban nem rontják jelentősen a konverziót és a hozamot. Előnyös azonban, ha nagy tisztaságú terméket használunk, amely körülbelül 1 %-nál kevesebb szennyező anyagot tartalmaz, és lényegében vízmentes (vagyis víz legfeljebb nyomokban van jelen benne). A víz reakcióba léphet az antimon-halogenid katalizátorral, és elbonthatja. A vízzel végbemenő reakció folytán bekövetkező katalizátor-veszteség kiegyenlíthető ugyan katalizátor pótlólagos hozzáadásával, de a katalizátor bomlása olyan szennyezéseket hoz létre, melyeket a dezflurán végtermékből el kell távolítani. A hidrogén-fluoridot alkalmazhatjuk gáz, folyadék vagy mindkettő alakjában.

Az antimon-pentafluorid speciális vegyipari gyártó cégektől kereskedelmi forgalomban beszerezhető. Szennyezések (beleértve a vizet) lehetnek jelen, de ezek ronthatják annak az esélyét, hogy az 1,2,2,2-tetrafluor-etil-difluor-metil-éterből jelentős hozamot érjünk el. Előnyös, ha az antimon-pentafluorid katalizátor lényegében tiszta, körülbelül 99 % vagy még nagyobb tisztaságú, és lényegében vízmentes. Nagyobb szennyezőanyag-tartalom esetén a konverzió és a hozam észrevehető mértékben csökkenhet.

A reakciót végrehajthatjuk viszonylag alacsony hőmérsékleten, például körülbelül -10°C és körülbelül 30°C közötti hőmérsékleteken. A reakcióhőmérséklet előnyösen körülbelül -7°C és körülbelül 18°C közé esik. A fenti határokon kívül eső hőmérsékleteket is alkalmazhatunk, de ez a reakciósebesség és a hozam csökkenését eredményezheti. A melegítést és a hűtést megoldhatjuk sokféle, a szakmában ismert módon (például egy kettős falú edényben, valamilyen szabályozott hőmérsékletű hűtőadó folyadékkal).

A reakciót előnyösen atmoszferikus nyomáson hajtjuk végre. Kívánt esetben alkalmazhatunk egy kondenzátort a reagáló és a képződő anyagok leválasztására és visszavezetésére, valamint egy gázmosó berendezést a reakció során fejlődő savas melléktermékek felfogására. A fluorozási reakciót azonban végrehajthatjuk az atmoszferikusnál nagyobb nyomáson is, például zárt edényben; a találmány előnyeit, vagyis a nagy konverziót és magas hozamot így is érvényesíthetjük.

A hidrogén-fluorid molaránya a $\text{CF}_3\text{CHClOCHF}_2$ képletű vegyülethez előnyösen 0,1:1 és 1,5:1, még előnyösebben 0,7:1 és 1,1:1 közé esik. Ez azt jelenti, hogy a hidrogén-fluoridot a sztöchiometrikus arányhoz képest nem alkalmazzuk nagy feleslegben, így elkerüljük a visszanyerés és/vagy semlegesítés járulékos költségeit. De a fenti határokon kívül eső arányokat alkalmazva is megkapjuk a találmány előnyeit, vagyis a nagy konverziót és hozamot. Akár egyszerre keverjük össze a kiindulási anyagokat (szakaszos eljárás), akár folyamatosan, a fent megadott arányok érvényesek.

Az antimon-pentafluorid mennyisége (a $\text{CF}_3\text{CHClOF}_2$ tömegére vonatkoztatva) előnyösen 0,1 és 10 tömeg% közé esik, még előnyösebben 2-2,5 tömeg% körüli érték, de a fenti határokon kívül eső arányokat is alkalmazhatunk.

A reakciókeverékhez oldószert is adhatunk, de ez nem előnyös. Sokféle oldószert használható. Ha oldószert alkalmazunk, akkor az előnyösen nem lép reakcióba a reakció egyéb komponenseivel, és más módon sem rontja az 1,2,2,2-tetrafluor-etil-difluor-metil-éter hozamát.

A reakciót és az azt követő tisztítást sokféle, a szakmában ismert módon véghezjuttathatjuk. Az egyik előnyös módszer szerint az antimon-pentafluorid katalizátort összekeverjük a $\text{CF}_3\text{CHClOCHF}_2$ képletű vegyülettel, majd keverés közben a reakció sebességének megfelelő ütemben adjuk hozzá a vízmentes hidrogén-fluoridot (félig szakaszos eljárás). A reakcióban felszabaduló sósav úgy távolítható el, hogy hűtött

hőcserélőn át egy vizes gázmosóba vezetjük. A reakció előrehaladása követhető a fejlődő sósavgáz titrálásával vagy a hidrogén-fluorid hozzáadásával az idő függvényében. Mikor a reakció teljesen végbement, a $\text{CF}_3\text{CHFOCHF}_2$ képletű terméket izolálhatjuk úgy, hogy a reakciókeveréket vízzel vagy híg, vizes nátrium-hidroxid-oldattal átmossuk, majd adott esetben frakcionált desztillálással tisztítjuk. A reakció végrehajtásának további módjai a szakaszos eljárás (melyben a reagensek és a katalizátor teljes mennyiségét az eljárás kezdetén betöltjük a reakcióedénybe) és a folyamatos eljárás (melyben a reagenseket és a katalizátort folyamatosan tápláljuk be a reakcióedénybe, miközben a terméket megfelelő sebességgel elvezetjük). A tisztítás további módjai között szerepelhet a gőzfázisú kromatográfia, az extrahálás, az abszorpció és a sztrippelés (átmosatás forró vízzel vagy gőzzel).

Az izoflurán fluorozása dezflurán előállítására antimon-pentafluorid jelenlétében olyan nagy konverzióval és hozammal jár, hogy ezeket az előnyöket még akkor sem veszítjük el, ha a reagenseket (izoflurán és fluorozószer) csak olyan sebességgel elegyítjük, amilyenvel reagálnak. Így ha a hidrogén-fluorid csak nagyon kis (a sztöchiometrikusnál lényegesen kisebb) mennyiségben van jelen, tehát a fluorozószert olyan sebességgel adjuk az izofluránhoz, hogy a hozzáadott fluorozószer azonnal felhasználódik, még mindig nagy konverziót és hozamot tapasztalunk, ha a hidrogén-fluorid adagolását a reakció teljes lejárásáig folytatjuk. Ha például 15 - 20°C-on, katalizátorként a reakcióedénybe töltött izoflurán tömegére számítva 1 tömeg% antimon-pentafluoridot használunk, a dezflurán képződésének sebessége a reakcióedénybe töltött izoflurán 1 móljára vonatkoztatva körülbelül 0,2 mól/óra. Ha a hidrogén-fluoridot ilyen vagy ennél kisebb sebességgel adagoljuk, akkor a reakcióedényben nem marad reagálatlan hidrogén-fluorid, ami a gázmosóba jutva veszteséget képezne. A reakcióidő általában 1 és 15 óra közötti. -10 és 30°C közötti reakcióhőmérsékleteken a reakciósebesség (ami nagyjából azonos a dezflurán képződésének sebességével) a reakcióedénybe töltött izoflurán 1 móljára számítva általában körülbelül 0,05 és 0,3 mól/óra, előnyösen körülbelül 0,15 és 0,25 mól/óra közé esik.

A fenti eljárással a $\text{CF}_3\text{CHFOCHF}_2$ képletű vegyület legalább 50 %-os, gyakran 60-70 % és 99 % közötti, vagy még ennél is nagyobb hozammal állítható elő, miközben a konverzió legalább 10 %, de lehet akár 60-90 % is. Az alábbi példák még jobban megvilágítják a találmány megvalósításainak gyakorlatát. Ezek a példák azonban csak a találmány közelebbi megismertetésére szolgálnak, annak oltalmi kö-

rét nem korlátozzák. A konverzió és a hozam értékei az 5,026,924 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban megadott módon vannak definiálva: „konverzió” = a $\text{CF}_3\text{CHClOCHF}_2$ képletű vegyület reagált móljainak száma osztva a $\text{CF}_3\text{CHClOCHF}_2$ képletű vegyületből a reaktorba betöltött mólok számával, a hozam pedig a $\text{CF}_3\text{CHFOCHF}_2$ képletű vegyületből képződött mólok száma osztva a $\text{CF}_3\text{CHClOCHF}_2$ képletű vegyület reagált móljainak számával. A „ $\text{CF}_3\text{CHClOCHF}_2$ képletű vegyület reagált móljainak száma” a $\text{CF}_3\text{CHClOCHF}_2$ képletű vegyület azon móljait is magába foglalja, melyekből a $\text{CF}_3\text{CHFOCHF}_2$ képletű vegyülettől eltérő termékek képződtek. A reakcióban kapott anyag komponenseit ezen anyag összes tömegére vonatkoztatott tömeg%-ban adjuk meg. Amint a tömeg%-okból látható, a kapott anyag csaknem kizárólag $\text{CF}_3\text{CHFOCHF}_2$ képletű és $\text{CF}_3\text{CHClOCHF}_2$ képletű vegyületből áll. Megjegyezzük, hogy az alábbi példákban a tisztítás és egyéb műveletek során, melyeket „szabad levegőn” végzünk, a dezfluránból alacsony forráspontja miatt párolgási veszteség lép fel.

1. Példa

184 g (1 mol) $\text{CF}_3\text{CHClOCHF}_2$ képletű vegyületet összekeverünk 4,4 g (2,4 tömeg%) antimon-pentafluoriddal, és 15-25°C-on, keverés közben vízmentes hidrogén-fluoridot adunk hozzá. A reakcióban fejlődő sósavgázt szárazjeges kondenzátoron át egy vizes gázmosóba vezetjük, hogy kövessük a reakció lefolyását, és meg tudjuk határozni, hogy mikor fejeződik be. Lassú, de folyamatos endoterm reakció megy végbe. Körülbelül 6 óra alatt 12 g (0,6 mol) hidrogén-fluoridot adunk a reakcióelegyhez. Ezen idő elteltével a gázmosóban nem találunk további sósavat, ami azt mutatja, hogy a hozzáadott hidrogén-fluorid teljes mennyisége elhasználódott a reakcióban. Az így kapott anyagot vízzel átmosva 160 g anyagot nyerünk ki, amit gáz-kromatográfiával elemzünk. Az eredmény: körülbelül 62 % $\text{CF}_3\text{CHFOCHF}_2$ képletű vegyület, 38 % $\text{CF}_3\text{CHClOCHF}_2$ képletű vegyület (reagálatlanul maradt kiindulási anyag) és négy kisebb komponens, melyek mindegyike 0,05 % vagy még kisebb mennyiségben van jelen. A $\text{CF}_3\text{CHFOCHF}_2$ képletű vegyület móljainak száma a gáz-kromatográfiából számítva 0,59. Ez 67 %-os konverziót és a reakcióba lépett kiindulási anyagra vonatkoztatva 88 % hozamot jelent. A hidrogén-fluorid és $\text{CF}_3\text{CHClOCHF}_2$ képletű vegyület aránya ebben a példában 0,6:1, ez 67 %-os konverziót és 88 % hozamot ad, ami határozottan jobb eredmény az 5,026,924 számú

amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban közölnél, ahol a hidrogén-fluorid és a $\text{CF}_3\text{CHClOCHF}_2$ képletű vegyület 0,5:1 aránya mellett 1,5 %-os konverziót és 48 % hozamot kaptak.

2. Példa

239 g (1,30 mol) $\text{CF}_3\text{CHClOCHF}_2$ képletű vegyületet összekeverünk 6 g (2,5 tömeg%) antimon-pentafluoriddal, és 15-25°C-on vízmentes hidrogén-fluoridot adunk hozzá. A reakcióban fejlődő gázt szárazjeges kondenzátoron át egy vizes gázmosóba vezetjük, ott összegyűjtjük, és titrálással meghatározzuk a reakcióban képződött sósav mennyiségét. A reakció lassú, folyamatos és endoterm. Amikor a reakcióban fejlődött sósav mennyisége eléri az 1,03 mólt (ezt a vizes gázmosó oldat szabványos nátrium-hidroxidos titrálásával határozzuk meg), a reakciót leállítjuk. A reakcióelegyet jeges vízzel átmosva 203 g anyagot kapunk, mely a gázkromatográfiás elemzés eredményei szerint 76 % $\text{CF}_3\text{CHFOCHF}_2$ képletű vegyületet és 23 % reagálatlanul maradt kiindulási anyagot ($\text{CF}_3\text{CHClOCHF}_2$ képletű vegyület) tartalmaz. A gázkromatogramból számított konverzió 80,5 %, a reakcióba lépett kiindulási anyagra vonatkoztatott hozam 87,8 %. A hidrogén-fluorid és a $\text{CF}_3\text{CHClOCHF}_2$ képletű vegyület aránya ebben a példában 0,79:1, és ez a fentiek szerint 80,5 %-os konverziót és 87,8 % hozamot ad. Összehasonlításként: az 5,026,924 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás szerint a hidrogén-fluorid és a $\text{CF}_3\text{CHClOCHF}_2$ képletű vegyület 1:1-es aránya mellett 18 %-os konverziót és 61% hozamot értek el.

3. Példa

156 g (0,85 mol) $\text{CF}_3\text{CHClOCHF}_2$ képletű vegyületet összekeverünk 3,9 g (2,5 tömeg%) antimon-pentafluoriddal, majd 0 és 30°C közötti hőmérsékleten vízmentes hidrogén-fluoridot adunk hozzá. A reakcióban fejlődő gázt szárazjeges kondenzátoron át egy vizes gázmosóba vezetjük, ott összegyűjtjük, és titrálással meghatározzuk a reakcióban képződött sósav mennyiségét. A reakció lassú, folyamatos és endoterm. Amikor a gázmosó oldat titrálásával meghatározott sósav mennyisége eléri a 0,5 mólt, a reakciót leállítotjuk. Ily módon 140 g terméket kapunk, amely a szabványos bázisos titrálás alapján nagyon kevés visszamaradt savat tartalmaz. A gázkromatográfiás elemzés eredményei szerint a termék 52 % $\text{CF}_3\text{CHFOCHF}_2$ képletű vegyületből és 48 % reagálatlanul maradt kiindulási anyagból ($\text{CF}_3\text{CHClOCHF}_2$ képletű

vegyület) áll. A gázkromatogramból számított konverzió 57 %, a hozam 89,3 %. A hidrogén-fluorid és $\text{CF}_3\text{CHClOCHF}_2$ képletű vegyület aránya ebben a példában 0,59:1, ezzel az aránnyal 57 %-os konverziót és 89,3 % hozamot érünk el. Ezek az eredmények felülmúlják az 5,026,924 számú amerikai egyesült államokbeli szabaddalmi leírásban megadottakat, ahol a hidrogén-fluorid és $\text{CF}_3\text{CHClOCHF}_2$ képletű vegyület 0,5:1 aránya mellett 15 %-os konverziót és 48% hozamot értek el.

4. Példa

116 g (0,63 mol) $\text{CF}_3\text{CHClOCHF}_2$ képletű vegyületet összekeverünk 2,9 g (2,5 tömeg%) antimon-pentafluoriddal, majd 15-20°C-os hőmérsékleten vízmentes hidrogén-fluoridot adunk hozzá. A reakcióban fejlődő gázt szárazjeges kondenzátoron át egy vizes gázmosóba vezetjük, ott összegyűjtjük, és titrálással meghatározzuk a reakcióban képződött sósav mennyiségét. A reakció lassú, folyamatos és endoterm. 0,5 mol hidrogén-fluorid hozzáadása és a reakció befejeződése után (amikor a gázmosóban már nem észlelhető további sósavfejlődés), a reakciót leállítjuk. Ily módon 107 g terméket kapunk, mely 74 % $\text{CF}_3\text{CHFOCHF}_2$ képletű vegyületet és 25 % reagálatlanul maradt $\text{CF}_3\text{CHClOCHF}_2$ képletű vegyületet tartalmaz. A konverzió 77 %, a reakcióba lépett kiindulási anyagra vonatkoztatott hozam csaknem kvantitatív: 97,6 %. A hidrogén-fluorid és $\text{CF}_3\text{CHClOCHF}_2$ képletű vegyület aránya ebben a példában 0,79:1, ez a fentiek szerint 77 %-os konverziót és csaknem kvantitatív, 97,6 %-os hozamot ad. Az 5,026,924 számú amerikai egyesült államokbeli szabaddalmi leírás szerint a kiindulási anyagokat 1:1-ban alkalmazva ennél kisebb konverziót (18 %) és kisebb hozamot (61%) értek el.

5. Példa

184 g (1 mol) $\text{CF}_3\text{CHClOCHF}_2$ képletű vegyületet összekeverünk 4,6 g (2,5 tömeg%) antimon-pentafluoriddal, majd 15-20°C-os hőmérsékleten vízmentes hidrogén-fluoridot adunk hozzá. A reakcióban fejlődő gázt szárazjeges kondenzátoron át egy vizes gázmosóba vezetjük, ott összegyűjtjük, és meghatározzuk a reakcióban képződött sósav mennyiségét. A reakció lassú, folyamatos és endoterm. Mikor a gázmosóban 0,79 mol sav gyűlt össze, a reakciót leállítjuk. A nyers reakcióterméket vízzel átmoszuk; az így kapott 157 g anyag gázkromatográfiával meghatározott összetétele: 52 % $\text{CF}_3\text{CHFOCHF}_2$ képletű és 15 % $\text{CF}_3\text{CHClOCHF}_2$ képletű vegyület.

Ebben a példában a konverzió 87,2 %, a hozam 90 %, a hidrogén-fluorid és $\text{CF}_3\text{CHClOCHF}_2$ képletű vegyület aránya 0,79:1. Az 5,026,924 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás szerint a hidrogén-fluorid és $\text{CF}_3\text{CHClOCHF}_2$ képletű vegyület 1:1-es aránya mellett 18 %-os konverziót és 61% hozamot értek el.

6. Példa

147 g (0,8 mol) $\text{CF}_3\text{CHClOCHF}_2$ képletű vegyületet összekeverünk 1,5 g (1,0 tömeg%) antimon-pentafluoriddal (tehát az antimon-pentafluoridot itt kisebb arányban alkalmazzuk, mint az előző öt példában), majd 15-20°C-os hőmérsékleten vízmentes hidrogén-fluoridot adunk hozzá. A reakcióban fejlődő gázt szárazjeges kondenzátoron át egy vizes gázmosóba vezetjük, ott összegyűjtjük, és meghatározzuk a reakcióban képződött sósav mennyiségét. A reakció lassú, folyamatos és endoterm. Mikor a gázmosóban 0,64 mol sav gyűlt össze, a reakciót leállítjuk. A nyers reakcióterméket vízzel átmossuk, és azt találjuk, hogy 0,15 mol savat tartalmaz. Az így kapott 135 g szerves termék gázkromatográfiával meghatározott összetétele: 85,5 % $\text{CF}_3\text{CHFOCHF}_2$ képletű vegyület, 13,7 % $\text{CF}_3\text{CHClOCHF}_2$ képletű vegyület és hat kisebb komponens, melyek mindegyike 0,2 % vagy még kisebb mennyiségben van jelen. Ebben a példában a konverzió 87,5 %, a hozam 98,1 %, a hidrogén-fluorid és $\text{CF}_3\text{CHClOCHF}_2$ képletű vegyület aránya körülbelül 0,99:1. Az 5,026,924 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás szerint a hidrogén-fluorid és $\text{CF}_3\text{CHClOCHF}_2$ képletű vegyület valamivel nagyobb, 1:1-es aránya mellett 18 %-os konverziót és 61% hozamot értek el.

7. Példa

184 g (1,0 mol) $\text{CF}_3\text{CHClOCHF}_2$ képletű vegyületet összekeverünk 3,9 g (2,1 tömeg%) antimon-pentafluoriddal, majd 15-20°C-os hőmérsékleten vízmentes hidrogén-fluoridot adunk hozzá. A reakcióban fejlődő gázt szárazjeges kondenzátoron át egy vizes gázmosóba vezetjük, ott összegyűjtjük, és meghatározzuk a reakcióban képződött sósav mennyiségét. A reakció lassú, folyamatos és endoterm. Mikor a gázmosóban 0,65 mol sav gyűlt össze, a reakciót leállítjuk. A nyers reakcióterméket vízzel átmossuk, és azt találjuk, hogy 0,05 mol savat tartalmaz. Az így kapott 147 g szerves termék a gázkromatográfiás eredmények szerint 60 % $\text{CF}_3\text{CHFOCHF}_2$ képletű és 40 % $\text{CF}_3\text{CHClOCHF}_2$ képletű vegyületből áll. Ebben a példában a konverzió

68 %, a hozam 77 %, a hidrogén-fluorid és $\text{CF}_3\text{CHClOCHF}_2$ képletű vegyület aránya körülbelül 0,7:1. Ezek az eredmények jobbak, mint az 5,026,924 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban megadottak, ahol a hidrogén-fluorid és $\text{CF}_3\text{CHClOCHF}_2$ képletű vegyület 0,5:1 aránya mellett 15 %-os konverziót és 48% hozamot kaptak.

8. Példa

184 g (1,0 mol) $\text{CF}_3\text{CHClOCHF}_2$ képletű vegyületet összekeverünk 4 g (2,2 tömeg%) antimon-pentafluoriddal, majd 15-20°C-os hőmérsékleten vízmentes hidrogén-fluoridot adunk hozzá. A reakcióban fejlődő gázt szárazjeges kondenzátoron át egy vizes gázmosóba vezetjük, ott összegyűjtjük, és meghatározzuk a reakcióban képződött sósav mennyiségét. A reakció lassú, folyamatos és endoterm. Mikor a gázmosóban 0,89 mol sav gyűlt össze, a reakciót leállítjuk. A nyers reakcióterméket vízzel átmossuk, és azt találjuk, hogy 0,08 mol savat tartalmaz. Az így kapott 142 g szerves termék a gázkromatográfiás eredmények szerint 82 % $\text{CF}_3\text{CHFOCHF}_2$ -t képletű és 17 % $\text{CF}_3\text{CHClOCHF}_2$ képletű vegyületet tartalmaz. Ebben a példában a konverzió 87 %, a hozam 80 %, a hidrogén-fluorid és $\text{CF}_3\text{CHClOCHF}_2$ képletű vegyület aránya körülbelül 0,97:1. Az 5,026,924 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás szerint a hidrogén-fluorid és $\text{CF}_3\text{CHClOCHF}_2$ képletű vegyület 1:1-es aránya mellett kisebb konverziót (18 %) és kisebb hozamot (61%) értek el.

9. Példa

184 g (1,0 mol) $\text{CF}_3\text{CHClOCHF}_2$ képletű vegyületet összekeverünk 1,84 g (1 tömeg%) antimon-pentafluoriddal, majd 15-20°C-os hőmérsékleten vízmentes hidrogén-fluoridot adunk hozzá. A reakcióban fejlődő gázt szárazjeges kondenzátoron át egy vizes gázmosóba vezetjük, ott összegyűjtjük, és meghatározzuk a reakcióban képződött sósav mennyiségét. A reakció lassú, folyamatos és endoterm. Mikor a gázmosóban 0,8 mol sav gyűlt össze, a reakciót leállítjuk. A nyers reakcióterméket vízzel átmossuk, és azt találjuk, hogy 0,05 mol savat tartalmaz. Az így kapott 145 g szerves termék a gázkromatográfiás eredmények szerint 60 % $\text{CF}_3\text{CHFOCHF}_2$ képletű és 40 % $\text{CF}_3\text{CHClOCHF}_2$ képletű vegyületből áll. Ebben a példában a konverzió 68,5 %, a hozam 76 %, a hidrogén-fluorid és $\text{CF}_3\text{CHClOCHF}_2$ képletű vegyület aránya körülbelül 0,85:1. Az 5,026,924 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi

leírás szerint a hidrogén-fluorid és $\text{CF}_3\text{CHClOCHF}_2$ képletű vegyület 1:1-es aránya mellett kisebb konverziót (18 %) és kisebb hozamot (61%) értek el.

10. Példa

184 g (1,0 mol) $\text{CF}_3\text{CHClOCHF}_2$ képletű vegyületet összekeverünk 2,76 g (1,5 tömeg%) antimon-pentafluoriddal, majd 15-20°C-os hőmérsékleten vízmentes hidrogén-fluoridot adunk hozzá. A reakcióban fejlődő gázt szárazjeges kondenzátoron át egy vizes gázmosóba vezetjük, ott összegyűjtjük, és meghatározzuk a reakcióban képződött sósav mennyiségét. A reakció lassú, folyamatos és endoterm. Mikor a gázmosóban 0,91 mol sav gyűlt össze, a reakciót leállítjuk. A nyers reakcióterméket vízzel átmossuk, és azt találjuk, hogy 0,05 mol savat tartalmaz. Az így kapott 143 g szerves termék a gázkromatográfiás eredmények szerint 75 % $\text{CF}_3\text{CHFOCHF}_2$ képletű és 25 % $\text{CF}_3\text{CHClOCHF}_2$ képletű vegyületből áll. Ebben a példában a konverzió 80,6 %, a hozam 79 %, a hidrogén-fluorid és $\text{CF}_3\text{CHClOCHF}_2$ képletű vegyület aránya körülbelül 0,96:1. Az 5,026,924 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás szerint a hidrogén-fluorid és $\text{CF}_3\text{CHClOCHF}_2$ képletű vegyület 1:1-es aránya mellett kisebb konverziót (18 %) és kisebb hozamot (61%) értek el.

11. Példa

184 g (1,0 mol) $\text{CF}_3\text{CHClOCHF}_2$ képletű vegyületet összekeverünk 2,76 g (1,5 tömeg%) antimon-pentafluoriddal, majd 15-20°C-os hőmérsékleten vízmentes hidrogén-fluoridot adunk hozzá. A reakcióban fejlődő gázt szárazjeges kondenzátoron át egy vizes gázmosóba vezetjük, ott összegyűjtjük, és meghatározzuk a reakcióban képződött sósav mennyiségét. A reakció lassú, folyamatos és endoterm. Mikor a gázmosóban 0,9 mol sav gyűlt össze, a reakciót leállítjuk. A nyers reakcióterméket vízzel átmossuk, és azt találjuk, hogy 0,06 mol savat tartalmaz. Az így kapott 148 g szerves termék a gázkromatográfiás eredmények szerint 73 % $\text{CF}_3\text{CHFOCHF}_2$ képletű és 27 % $\text{CF}_3\text{CHClOCHF}_2$ képletű vegyületből áll. Ebben a példában a konverzió 78 %, a hozam 82 %, a hidrogén-fluorid és $\text{CF}_3\text{CHClOCHF}_2$ képletű vegyület aránya körülbelül 0,96:1. Az 5,026,924 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás szerint a hidrogén-fluorid és $\text{CF}_3\text{CHClOCHF}_2$ képletű vegyület 1:1-es aránya mellett kisebb konverziót (18 %) és kisebb hozamot (61%) értek el.

12. Példa

184 g (1,0 mol) $\text{CF}_3\text{CHClOCHF}_2$ képletű vegyületet összekeverünk 2,76 g (1,5 tömeg%) antimon-pentafluoriddal, majd 15-20°C-os hőmérsékleten vízmentes hidrogén-fluoridot adunk hozzá. A reakcióban fejlődő gázt szárazjeges kondenzátoron át egy vizes gázmosóba vezetjük, ott összegyűjtjük, és meghatározzuk a reakcióban képződött sósav mennyiségét. A reakció lassú, folyamatos és endoterm. Mikor a gázmosóban 0,94 mol sav gyűlt össze, a reakciót leállítjuk. A nyers reakcióterméket vízzel átmoszuk, és azt találjuk, hogy 0,05 mol savat tartalmaz. Az így kapott 140 g szerves termék a gázkromatográfiás eredmények szerint 62 % $\text{CF}_3\text{CHFOCHF}_2$ képletű és 37 % $\text{CF}_3\text{CHClOCHF}_2$ képletű vegyületet tartalmaz. Ebben a példában a konverzió 72 %, a hozam 72 %, a hidrogén-fluorid és $\text{CF}_3\text{CHClOCHF}_2$ képletű vegyület aránya körülbelül 0,99:1. Az 5,026,924 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás szerint a hidrogén-fluorid és $\text{CF}_3\text{CHClOCHF}_2$ képletű vegyület 1:1-es aránya mellett kisebb konverziót (18 %) és kisebb hozamot (61%) értek el.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás dezflurán előállítására, azzal jellemezve, hogy egy keveréket készítenk, amely 1-klór-2,2,2-trifluor-etil-difluor-metil-étert ($\text{CF}_3\text{CHClOCHF}_2$ képletű vegyület), hidrogén-fluoridot és antimon-pentafluoridot tartalmaz.
2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a hidrogén-fluoridot a reakcióedénybe betöltött $\text{CF}_3\text{CHClOCHF}_2$ képletű vegyületre vonatkoztatva 0,1:1 és 1,5:1 közötti molarányban adjuk a keverékhez.
3. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a reakcióhőmérséklet körülbelül -10°C és 30°C közötti.
4. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a reakcióhőmérséklet körülbelül -7°C és 18°C közötti.
5. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a keverék készítéséhez használt eljárás során
 - a) a $\text{CF}_3\text{CHClOCHF}_2$ képletű vegyületet összekeverjük az antimon-pentafluoriddal, és
 - b) a $\text{CF}_3\text{CHClOCHF}_2$ képletű vegyület és antimon-pentafluorid keverékéhez keverés közben hidrogén-fluoridot adunk.
6. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a dezflurán hozama 60 % vagy nagyobb.
7. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a reakcióban a konverzió 60 % vagy nagyobb.
8. Eljárás dezflurán előállítására, azzal jellemezve, hogy $\text{CF}_3\text{CHClOCHF}_2$ képletű vegyületből, hidrogén-fluoridból és antimon-pentafluoridból olyan keveréket készítenk, melyben a hidrogén-fluoridnak az $\text{CF}_3\text{CHClOCHF}_2$ képletű vegyülethez viszonyított molaránya 0,1:1 és 1,5:1 közötti, az antimon-pentafluorid mennyisége pedig az $\text{CF}_3\text{CHClOCHF}_2$ képletű vegyülethez viszonyítva előnyösen 0,1 és 10 tömeg% közötti.
9. A 8. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a hidrogén-fluoridnak az $\text{CF}_3\text{CHClOCHF}_2$ képletű vegyülethez viszonyított molaránya 0,7:1 és 1,1:1 közötti, az antimon-pentafluorid mennyisége pedig az $\text{CF}_3\text{CHClOCHF}_2$ képletű vegyülethez viszonyítva előnyösen 2 és 2,5 tömeg% közötti.

10. A 8. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a keverék készítéséhez használt eljárás során
 - a) a $\text{CF}_3\text{CHClOCHF}_2$ képletű vegyületet összekeverjük az antimon-pentafluoriddal, és
 - b) a $\text{CF}_3\text{CHClOCHF}_2$ képletű vegyület és antimon-pentafluorid keverékéhez keverés közben hidrogén-fluoridot adunk.
11. A 8. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a dezfluránt a reakcióelegyből elválasztjuk.
12. Eljárás dezflurán előállítására, azzal jellemezve, hogy
 - a) egy keveréket készítünk, amely $\text{CF}_3\text{CHClOCHF}_2$ képletű vegyületet, antimon-pentafluoridot és hidrogén-fluoridot tartalmaz, és
 - b) a keverékhez hidrogén-fluoridot adunk olyan sebességgel, amely körülbelül egyenlő azon sebességgel vagy kisebb annál, amivel a hidrogén-fluorid az $\text{CF}_3\text{CHClOCHF}_2$ képletű vegyülettel reagál.
13. A 12. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a reakcióhőmérséklet körülbelül -10°C és 30°C közötti.
14. A 12. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a reakcióhőmérséklet körülbelül 15°C és 25°C közötti.
15. A 12. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a hidrogén-fluoridot a reakcióedénybe töltött izoflurán 1 móljára vonatkoztatva körülbelül 0,10 és 0,30 mol/óra sebességgel adjuk a keverékhez.
16. A 12. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a hidrogén-fluoridot a reakcióedénybe töltött izoflurán 1 móljára vonatkoztatva körülbelül 0,15 és 0,25 mol/óra sebességgel adjuk a keverékhez.
17. A 12. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a dezflurán hozama 60 % vagy nagyobb.
18. A 12. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a reakcióban a konverzió 60 % vagy nagyobb.
19. A 12. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy mind a hozam, mind a konverzió 70 % feletti.
20. A 11. igénypont szerinti eljárással előállított dezflurán.

Rap. 4

0709-20

A meghatalmazott:
Somlai Mária
szabadalmi ügyvivő
az S.B.G. & K. Szabadalmi Ügyvédi Iroda
tagja
H-1062 Budapest, Andrássy út 113.
Telefon: 461-1000 Fax: 461-1099