



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

228792

(11) (B1)

(51) Int. Cl.³

C 07 C 41/34

(22) Přihlášeno 16 11 82
(21) (PV 8140-82)

(40) Zveřejněno 15 09 83

(45) Vydáno 15 04 86

(75)
Autor vynálezu

DĚDEK VÁCLAV prof. ing. CSc., BARTA MILAN ing. CSc.,
FIKAR JIRÍ ing. CSc., HEMER IVAN ing. CSc.,
CHVÁTAL ZDENĚK ing. CSc., LIŠKA FRANTIŠEK ing. CSc.,
POŠTA ANTONÍN ing. CSc., PRAHA, SEDLÁČEK ZBYNEK, ŠUMPERK,
VESELÝ IVAN ing. CSc., ŘOKYCANÝ, LUKÁČ JURAJ ing., PAVLOVSKA ELIŠKA ing.
ŠIMEK STANISLAV ing., ŠIMON JAN ing., PRAHA

(54) Způsob rafinace (2-chlor-1,1,2-trifluoretyl)-difluormetyléteru

Podstata vynálezu spočívá v tom, že uvedený surový éter I, který obsahuje /2,2-dichlor-1,1,2-trifluoretyl/difluormetyl-éter II a/nebo chloroform ozařuje ultrafialovým zářením v přítomnosti sekundárních alkoholů, výhodně s počtem uhlíků 3 až 8, například 2-propanolu a/nebo v přítomnosti éterů, výhodně s počtem uhlíků 3 až 5, například tetrahydrofuranu, 1,3-dioxolanu a/nebo v přítomnosti organických aminů, výhodně s počtem uhlíků 3 až 12, například dietylamínem, trietylamínem, N,N,N',N'-tetrametyl-1,2-etandiaminu.

Éter II se převede fotochemicky iniciovanou redukcí vazby uhlík-chlor v dichlorfluormetylové skupině alkoholem a/nebo éterem a/nebo aminem na éter I a chloroform se analogickou redukcí vazby uhlík-chlor přemění na nížeuvrocní dichlormeten případně metylchlorid, které se odstraní při rektifikaci.

Vynález se týká způsobu rafinace surového /2-chlor-1,1,2-trifluoretyl/difluormetyl-éteru vzorce



který obsahuje /2,2-dichlor-1,1,2-trifluoretyl/difluormetyléter vzorce



a/nebo chloroform.

Éter vzorce I je moderním inhalačním anestetikem a při jeho syntéze se nedaří zcela zabránit vzniku éteru vzorce II, který se z éteru vzorce I neodstraní rektifikací, a který, kromě anestetických účinků, vyvolává také křeče. Obsah éteru vzorce II v éteru vzorce I, určenému pro farmaceutické účely, se v procesu syntézy minimalizuje při chloraci (2-chlor-1,1,2-trifluoretyl/metyléteru vzorce



tak, že se chlorace éteru vzorce III vede jenom do spotřeby 1,25 až 1,40 molu chlóru na mol éteru vzorce III; za těchto podmínek se získá /2-chlor-1,1,2-trifluoretyl/dichlormetyléter vzorce



který je výchozí látkou pro přípravu éteru vzorce I fluorací, a který obsahuje minimální množství /2,2-dichlor-1,1,2-trifluoretyl/dichlormetyléteru vzorce



jehož fluorací vzniká nežádoucí éter vzorce II (Terrell, R. C., Sumit, M. J.: US patent 3 469 011 /1969/; Brit. patent 1 138 406 /1969/; J. Med. Chem. 14, 517 /1971/).

Přesto se uvedeným postupem nezabrání zcela vzniku éteru vzorce V a tím i přítomnosti éteru vzorce II v éteru vzorce I v relativním zastoupení desítek až stovek jednotek ppm.

Chloroform se tvoří při fluoraci éteru vzorce IV na éter vzorce I. Obě látky, chloroform a éter vzorce II, se velmi obtížně odstraňují z éteru vzorce I pouhou rektifikací. Podle literatury spočívá odstranění chloroformu v účinku vodných roztoků alkalických hydroxidů (Terrell, R. C.: Ger. Offen. 2 353 330 /1973/).

Uvedené nedostatky odstraňuje podle vynálezu způsob rafinace surového /2-chlor-1,1,2-trifluoretyl/difluormetyléteru (I), který obsahuje /2,2-dichlor-1,1,2-trifluoretyl/-difluormetyléter (II) a/nebo chloroform. Jeho podstata spočívá v tom, že se éter vzorce I obsahující éter vzorce II a/nebo chloroform ozařuje ultrafialovým zářením v přítomnosti sekundárních alkoholů, výhodně s počtem uhlíků 3 až 8, například 2-propenolu a/nebo v přítomnosti éterů, výhodně s počtem uhlíků 3 až 5, například tetrahydrofuranu, 1,3-dioxolanu, a/nebo v přítomnosti organických aminů, výhodně s počtem uhlíků 3 až 12, například dietylamínu, trietylamínu, N,N,N',N'-tetrametyl-1,2-etendiamínu.

Rafinace se provádí ozařováním éteru vzorce I, který obsahuje éter vzorce II a/nebo chloroform v roztoku alkoholu a/nebo éteru a/nebo organického aminu ultrafialovým zářením za míchání při pokojové teplotě a/nebo při teplotách po dobu varu reakční směsi. Při použití alkoholů a/nebo éterů se reakční směs zpracovává destilací a/nebo destilací s vodní párou, promytím vodou a/nebo vodnými roztoky alkalických uhličitů, manganistanů, hydrogenuhličitů, sušením a rektifikací.

Zpracování reakční směsi při použití organických aminů spočívá v jejím promytí vodným roztokem minerální kyseliny, výhodně kyseliny chlorovodíkové a/nebo kyseliny sírové, v destilaci s vodní párou, sušení a rektifikaci.

Účinek způsobu podle vynálezu spočívá v tom, že přítomný éter vzorce II se převede na éter vzorce I fotochemicky iniciovanou redukcí vazby uhlík-chlor v dichlorfluormetylové skupině alkoholem a/nebo éterem a/nebo organickým aminem a přítomný chloroform se analogickou redukcí vazby uhlík-chlor převede na nížeuvroucí dichlormetan, případně až na metylchlorid, který se odstraní při rektifikaci.

Způsob podle vynálezu je v dalším blíže popsán na několika příkladech provedení.

P ř í k l a d 1

121,4 g éteru vzorce I, který obsahoval 0,42 % relativních (4 200 ppm) éteru vzorce II, bylo slito s 11,8 g 2-propanolu a vzniklý roztok byl při 25 °C ozařován 20 minut vysokotlakou rtuťovou výbojkou. Reakční směs byla smíchána s 20 ml nasyceného roztoku hydrogenuhlíčitanu sodného a poté destilována s vodní párou. Z destilátu bylo odděleno 108,3 g olejovité vrstvy a její rektifikací bylo získáno 83,1 g éteru vzorce I teploty varu 56,0 až 56,3 °C, který obsahoval 2 ppm éteru vzorce II (stanoveno plynovou chromatografií).

P ř í k l a d 2

100 g éteru vzorce I, který obsahoval 0,30 % relativních (3 000 ppm) éteru vzorce II bylo slito s 8,0 g 2-propanolu a vzniklý roztok byl při 40 °C ozařován 10 minut vysokotlakou rtuťovou výbojkou. Reakční směs byla smíchána s 20 ml nasyceného roztoku hydrogenuhlíčitanu sodného, oddělená olejovitá vrstva protřepána s vodným roztokem manganistanu draselného a poté s vodným roztokem hydrogensulfiditanu sodného. Rektifikací 80,5 g olejovité vrstvy bylo získáno 71,0 g éteru vzorce I o teplotě varu 56,0 až 56,2 °C, který obsahoval cca 1 ppm éteru vzorce II (stanoveno plynovou chromatografií).

P ř í k l a d 3

92,5 g éteru vzorce I obsahujícího 0,42 % relativních (4 200 ppm) éteru vzorce II bylo smícháno s 15,0 g 2-butanolu a vzniklý roztok byl ozařován 120 minut vysokotlakou rtuťovou výbojkou. Reakční směs byla smíchána s 20 ml nasyceného roztoku hydrogenuhlíčitanu sodného a poté destilována s vodní párou. Z destilátu byla oddělena olejovitá vrstva, protřepána s vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a poté vysušena chloridem vápenatým. Rektifikací bylo získáno 75 g éteru vzorce I o teplotě varu 56,0 až 56,2 °C, který obsahoval cca 20 ppm éteru vzorce II (stanoveno plynovou chromatografií).

P ř í k l a d 4

100 g éteru vzorce I, který obsahoval 0,30 % relativních (3 000 ppm) éteru II bylo slito s 10 g cyklohexanolu a vzniklý roztok byl ozařován při 30 °C rtuťovou výbojkou po dobu 120 minut. Reakční směs byla smíchána s 20 ml nasyceného roztoku uhlíčitanu draselného a destilována s vodní párou. Z destilátu byla oddělena olejovitá vrstva, která rektifikací poskytla 70,0 g éteru vzorce I o teplotě varu 56,0 až 56,5 °C, který obsahoval cca 30 ppm éteru vzorce II (stanoveno plynovou chromatografií).

P ř í k l a d 5

89,0 g éteru vzorce I, který obsahoval 0,48 % relativních (4 800 ppm) éteru vzorce II bylo smícháno se 7,0 g 1,3-dioxolanu a vzniklý roztok byl při 30 °C ozařován 5 hodin vysokotlakou rtuťovou výbojkou. Poté byla reakční směs rektifikována a bylo získáno 65 g éteru vzorce I, který obsahoval 9 ppm éteru vzorce II (stanoveno plynovou chromatografií).

P ř í k l a d 6

41,3 g éteru vzorce I, který obsahoval 0,48 % relativních (4 800 ppm) éteru vzorce II, bylo smícháno s 2,6 g tetrahydrofuranu a vzniklá reakční směs byla ozařována 9 hodin vysokotlakou rtuťovou výbojkou. Po destilaci s vodní párou, oddělení olejovité vrstvy a rektifikací bylo získáno 35 g éteru vzorce I, který obsahoval 90 ppm éteru vzorce II (stanoveno plynovou chromatografií).

P ř í k l a d 7

136,4 g éteru vzorce I, který obsahoval 0,42 % relativních (4 200 ppm) éteru vzorce II, bylo slito se 7,3 g triethylaminu a vzniklý roztok byl ozařován 230 minut vysokotlakou rtuťovou výbojkou. Reakční směs byla smíchána s 20 ml zředěné kyseliny solné (1:1) a poté byla destilována s vodní párou. Bylo získáno 116,9 g olejovité vrstvy a ta rektifikací poskytla 95,0 g éteru vzorce I, o teplotě varu 56,1 až 56,3 °C, který obsahoval 8 ppm éteru vzorce II (stanoveno plynovou chromatografií).

P ř í k l a d 8

140,5 g éteru vzorce I obsahujícího 0,20 % relativních (2 000 ppm) éteru vzorce II bylo smícháno s 5,2 g dietylaminu a vzniklý roztok byl míchán proudem dusíku a současně ozařován vysokotlakou rtuťovou výbojkou po dobu 200 minut. Reakční směs byla poté smíchána s 20 ml 20% kyseliny sírové a destilována s vodní párou. Oddělená olejovitá vrstva o hmotnosti 125,0 g byla vysušena bezvodým síranem hořečnatým a rektifikací bylo získáno 98,5 g éteru vzorce I, o teplotě varu 56,1 až 56,3 °C, který obsahoval 12 ppm éteru vzorce II (stanoveno plynovou chromatografií).

P ř í k l a d 9

135,2 g éteru vzorce I obsahujícího 0,05 % relativních éteru vzorce II (500 ppm) bylo smícháno s 7,4 g N,N,N',N'-tetrametyl-1,2-etidiaminu a vzniklý roztok byl ozařován 180 minut rtuťovou výbojkou. Reakční směs byla poté smíchána s 30 ml 10% kyseliny solné a destilována s vodní párou. Rektifikací oddělené olejovité vrstvy bylo získáno 98,5 g éteru vzorce I, o teplotě varu 56,1 až 56,3 °C, který obsahoval 15 ppm éteru vzorce II (stanoveno plynovou chromatografií).

P Ř E D M Ě T V Ý N Á L E Z U

1. Způsob rafinace /2-chlor-1,1,2-trifluoretyl/-difluormetyléteru vzorce



který obsahuje /2,2-dichlor-1,1,2-trifluoretyl/-difluormetyléter vzorce



a/nebo chloroform, vyznačený tím, že se éter vzorce I, obsahující éter vzorce II a/nebo chloroform, ozařuje ultrafialovým zářením v přítomnosti sekundárních alkoholů, výhodně s počtem uhlíků 3 až 8, například 2-propenolu a/nebo v přítomnosti éterů, výhodně s počtem uhlíků 3 až 5, například tetrahydrofuranu, 1,3-dioxolanu a/nebo v přítomnosti organických aminů výhodně s počtem uhlíků 3 až 12, například dietylaminu, triethylaminu, N,N,N',N'-tetrametyl-1,2-etidiaminu.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že se použije zdroj ultrafialového záření vlnové délky 180 až 600 nm, výhodně rtuťové výbojky.

3. Způsob podle bodů 1 a 2, vyznačený tím, že se refínace provádí při pokojové teplotě a/nebo při teplotách od teploty varu reakční směsi.