

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
C07C 41/09 (2006.01)



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 01807581.9

[45] 授权公告日 2009 年 7 月 8 日

[11] 授权公告号 CN 100509735C

[22] 申请日 2001.3.15 [21] 申请号 01807581.9
[30] 优先权

[32] 2000.3.16 [33] US [31] 09/527,045

[86] 国际申请 PCT/US2001/009547 2001.3.15

[87] 国际公布 WO2001/068577 英 2001.9.20

[85] 进入国家阶段日期 2002.9.29

[73] 专利权人 碳卤化合物产品公司

地址 美国新泽西

[72] 发明人 A·科里米安 B·M·詹尼斯

[56] 参考文献

US - 4469898A 1984.9.4

US - 5679576A 1997.10.21

审查员 杨永明

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
商标事务所

代理人 刘明海

权利要求书 6 页 说明书 14 页

[54] 发明名称

氟甲基·2,2,2-三氟-1-(三氟甲基)乙基
醚的生产

[57] 摘要

一种改进的制备氟甲基·2,2,2-三氟-1-(三氟甲基)乙基醚(七氟醚)的方法,该方法是将 1,1,1,3,3,3-六氟-2-丙醇与甲醛和氟化氢在 A) 在蒸馏条件下,或 B) 在存在或随后添加能够选择性地提取七氟醚的溶剂的条件下反应。

1. 制备氟甲基·2,2,2-三氟-1-(三氟甲基)乙基醚的方法,包括以下的步骤:

a) 使包括 1,1,1,3,3,3-六氟-2-丙醇、甲醛和氟化氢的混合物反应以形成氟甲基·2,2,2-三氟-1-(三氟甲基)乙基醚;

b) 从反应混合物中蒸馏出氟甲基·2,2,2-三氟-1-(三氟甲基)乙基醚和氟化氢的基本上没有 1,1,1,3,3,3-六氟-2-丙醇的共沸物; 以及

c) 从共沸物中分离氟甲基·2,2,2-三氟-1-(三氟甲基)乙基醚。

2. 权利要求 1 的方法, 包括使 1,1,1,3,3,3-六氟-2-丙醇、甲醛和化学计量过量的氟化氢反应。

3. 权利要求 1 的方法, 在高压条件下进行。

4. 权利要求 1 的方法, 进一步包括将反应副产物转化成氟甲基·2,2,2-三氟-1-(三氟甲基)乙基醚, 所说的副产物选自二{[2,2,2-三氟-1-(三氟甲基)乙氧基]甲基}醚, 甲醛缩二[2,2,2-三氟-1-(三氟甲基)乙基]醇, 甲醛缩氟甲醇·[2,2,2-三氟-1-(三氟甲基)乙基]醇, 甲醛缩甲醇·[2,2,2-三氟-1-(三氟甲基)乙基]醇, 和二(氟甲基)醚, 所说的转化包括在反应条件下保留副产物在反应条件下或循环副产物到反应中。

5. 权利要求 1 的方法, 其中用能够选择性地提取氟甲基·2,2,2-三氟-1-(三氟甲基)乙基醚的溶剂通过溶剂萃取将氟甲基·2,2,2-三氟-1-(三氟甲基)乙基醚从它的氟化氢共沸物中分离出来。

6. 权利要求 5 的方法, 其中溶剂选自氟代氟烃, 氟代烃, 全氟代烃, 全氟醚和烃。

7. 权利要求 6 的方法, 其中溶剂选自四氟六氟化丁烷。

8. 权利要求 7 的方法, 其中溶剂是 HC-0.8 油。

9. 权利要求 1 的方法, 其中通过冷却将氟甲基·2, 2, 2-三氟-1-(三氟甲基)乙基醚从它的氟化氢共沸物中分离出来, 作为该冷却的结果是建立了两层, 其中一层富含氟甲基·2, 2, 2-三氟-1-(三氟甲基)乙基醚, 通过蒸馏从该层中可从该共沸物中获得更纯的氟甲基·2, 2, 2-三氟-1-(三氟甲基)乙基醚。

10. 权利要求 1 的方法, 其中通过在一个压力下蒸馏将氟甲基·2, 2, 2-三氟-1-(三氟甲基)乙基醚从它的氟化氢共沸物中分离出来以获得不同含量的共沸物, 通过在另一个压力下蒸馏可从该共沸物中获得更纯的氟甲基·2, 2, 2-三氟-1-(三氟甲基)乙基醚。

11. 权利要求 1 的方法, 其中将作为与氟化氢的恒沸混合物的水从反应混合物中去除。

12. 权利要求 1 的方法, 其中所说的混合物包括选自下述的一种或多种聚醚: 二{[2, 2, 2-三氟-1-(三氟甲基)乙氧基]甲基}醚、甲醛缩二[2, 2, 2-三氟-1-(三氟甲基)乙基]醇、甲醛缩氟甲醇·[2, 2, 2-三氟-1-(三氟甲基)乙基]醇和二(氟甲基)醚。

13. 制备氟甲基·2, 2, 2-三氟-1-(三氟甲基)乙基醚的方法, 包括在不存在脱水、质子化或氟离子生成剂的情况下使包括 1, 1, 1, 3, 3, 3-六氟-2-丙醇、甲醛和氟化氢的混合物在蒸馏作用下反应。

14. 权利要求 13 的方法, 包括使 1, 1, 1, 3, 3, 3-六氟-2-丙醇与甲醛和化学计量过量的氟化氢在蒸馏作用下反应。

15. 权利要求 13 的方法, 在高压条件下进行。

16. 权利要求 13 的方法, 其中通过蒸馏将作与氟化氢共沸物的氟甲基·2, 2, 2-三氟-1-(三氟甲基)乙基醚从反应混合物中移出。

17. 权利要求 13 的方法, 进一步包括将反应副产物转化成氟甲基·2, 2, 2-三氟-1-(三氟甲基)乙基醚, 所说的副产物选自二{[2, 2, 2-三氟-1-(三氟甲基)乙氧基]甲基}醚, 甲醛缩二[2, 2, 2-

三氟-1-(三氟甲基)乙基]醇, 甲醛缩氟甲醇. [2, 2, 2-三氟-1-(三氟甲基)乙基]醇, 甲醛缩甲醇. [2, 2, 2-三氟-1-(三氟甲基)乙基]醇, 和二(氟甲基)醚, 所说的转化包括保留副产物在反应条件下或循环副产物到反应中。

18. 权利要求 13 的方法, 其中通过溶剂萃取将氟甲基·2, 2, 2-三氟-1-(三氟甲基)乙基醚从它的氟化氢共沸物中分离出来。

19. 权利要求 18 的方法, 其中溶剂选自氯代氟烃, 氯代烃, 全氟代烃, 全氟醚和烃。

20. 权利要求 19 的方法, 其中溶剂选自四氯六氟化丁烷。

21. 权利要求 20 的方法, 其中溶剂是 HC-0.8 油。

22. 权利要求 13 的方法, 其中通过冷却将氟甲基·2, 2, 2-三氟-1-(三氟甲基)乙基醚从氟化氢中分离, 作为该冷却的结果是建立了两层, 其中一层富含氟甲基·2, 2, 2-三氟-1-(三氟甲基)乙基醚, 通过蒸馏从该层中可获得更纯的氟甲基·2, 2, 2-三氟-1-(三氟甲基)乙基醚。

23. 权利要求 13 的方法, 其中通过在一个压力下蒸馏将氟甲基·2, 2, 2-三氟-1-(三氟甲基)乙基醚从它的氟化氢共沸物中分离出来以获得不同含量的共沸物, 通过在另一个压力下蒸馏可从该共沸物中获得更纯的氟甲基·2, 2, 2-三氟-1-(三氟甲基)乙基醚。

24. 权利要求 13 的方法, 其中将作为与氟化氢的恒沸混合物的水从反应混合物中去除。

25. 权利要求 13 的方法, 其中所说的混合物包括选自下述的一种或多种聚醚: 二{[2, 2, 2-三氟-1-(三氟甲基)乙氧基]甲基}醚、甲醛缩二[2, 2, 2-三氟-1-(三氟甲基)乙基]醇、甲醛缩氟甲醇·[2, 2, 2-三氟-1-(三氟甲基)乙基]醇和二(氟甲基)醚。

26. 制备氟甲基·2, 2, 2-三氟-1-(三氟甲基)乙基醚的方法, 包括在存在或随后添加的能够选择性地提取氟甲基·2, 2, 2-三氟-1-(三氟甲基)乙基醚的溶剂的情况下使包括 1, 1, 1, 3, 3, 3-六氟

-2-丙醇、甲醛和氟化氢的混合物反应。

27. 权利要求 26 的制备氟甲基·2,2,2-三氟-1-(三氟甲基)乙基醚的方法,包括在存在或随后添加的能够选择性地提取氟甲基·2,2,2-三氟-1-(三氟甲基)乙基醚的非水性溶剂的情况下使包括 1,1,1,3,3,3-六氟-2-丙醇、甲醛和氟化氢的混合物反应。

28. 制备氟甲基·2,2,2-三氟-1-(三氟甲基)乙基醚的方法,包括在不存在脱水、质子化或氟离子生成剂、但存在或随后添加的能够选择性地提取氟甲基·2,2,2-三氟-1-(三氟甲基)乙基醚的溶剂的情况下,使包括 1,1,1,3,3,3-六氟-2-丙醇、甲醛和氟化氢的混合物反应。

29. 制备氟甲基·2,2,2-三氟-1-(三氟甲基)乙基醚的方法,包括在存在或随后添加的能够选择地提取氟甲基·2,2,2-三氟-1-(三氟甲基)乙基醚的溶剂的情况下使包括 1,1,1,3,3,3-六氟-2-丙醇、甲醛和氟化氢的混合物反应,所说的溶剂选自选自氯代氟烃,氟代烃,全氟代烃,全氟醚和烃。

30. 权利要求 29 的方法,其中能够选择性地提取氟甲基·2,2,2-三氟-1-(三氟甲基)乙基醚的溶剂是 HC-0.8 油。

31. 权利要求 30 的方法,包括:

a)在存在或随后添加的 HC-0.8 油的条件下,使 1,1,1,3,3,3-六氟-2-丙醇、与甲醛和氟化氢反应,生产了含有氟甲基·2,2,2-三氟-1-(三氟甲基)乙基醚、二{[2,2,2-三氟-1-(三氟甲基)乙氧基]甲基}醚、甲醛缩二[2,2,2-三氟-1-(三氟甲基)乙基]醇、甲醛缩甲醇·[2,2,2-三氟-1-(三氟甲基)乙基]醇和甲醛缩氟甲醇·[2,2,2-三氟-1-(三氟甲基)乙基]醇的 HC-0.8 油溶液;

b)通过蒸馏从所述的 HC-0.8 油溶液中分离氟甲基·2,2,2-三氟-1-(三氟甲基)乙基醚,生产了氟甲基·2,2,2-三氟-1-(三氟甲基)乙基醚和残余的 HC-0.8 油溶液;以及

c)将所述的残余 HC-0.8 油溶液循环到该工艺中。

32. 权利要求 31 的方法,进一步包括在存在或添加能够选择

性地提取氟甲基·2,2,2-三氟-1-(三氟甲基)乙基醚的溶剂的情况下,通过使所述的二{[2,2,2-三氟-1-(三氟甲基)乙氧基]甲基}醚与氟化氢反应制备氟甲基·2,2,2-三氟-1-(三氟甲基)乙基醚。

33. 权利要求 32 的方法,其中能够选择性地提取氟甲基·2,2,2-三氟-1-(三氟甲基)乙基醚的溶剂选自氯代氟烃、氯代烃、全氟代烃、全氟醚和烃。

34. 权利要求 33 的方法,其中可选择性地提取氟甲基·2,2,2-三氟-1-(三氟甲基)乙基醚的溶剂是 HC-0.8 油。

35. 权利要求 31 的方法,进一步包括在存在或添加能够选择性地提取氟甲基·2,2,2-三氟-1-(三氟甲基)乙基醚的溶剂的情况下,通过使所述的甲醛缩二[2,2,2-三氟-1-(三氟甲基)乙基]醇和所述的甲醛缩氟甲醇·[2,2,2-三氟-1-(三氟甲基)乙基]醇与氟化氢和甲醛反应制备氟甲基·2,2,2-三氟-1-(三氟甲基)乙基醚。

36. 权利要求 35 的方法,其中能够选择地提取氟甲基·2,2,2-三氟-1-(三氟甲基)乙基醚的溶剂选自氯代氟烃、氯代烃、全氟代烃、全氟醚和烃。

37. 权利要求 36 的方法,其中能够选择地提取氟甲基·2,2,2-三氟-1-(三氟甲基)乙基醚的溶剂是 HC-0.8 油。

38. 权利要求 29 的方法,其中所说的混合物包括选自下述的一种或多种聚醚:二{[2,2,2-三氟-1-(三氟甲基)乙氧基]甲基}醚、甲醛缩二[2,2,2-三氟-1-(三氟甲基)乙基]醇、甲醛缩氟甲醇·[2,2,2-三氟-1-(三氟甲基)乙基]醇和二(氟甲基)醚。

39. 从含有氟甲基·2,2,2-三氟-1-(三氟甲基)乙基醚、1,1,1,3,3,3-六氟-2-丙醇和氟化氢的混合物中分离氟甲基·2,2,2-三氟-1-(三氟甲基)乙基醚的方法,该方法包括:

a) 提供含有氟甲基·2,2,2-三氟-1-(三氟甲基)乙基醚、1,1,1,3,3,3-六氟-2-丙醇和氟化氢的混合物;

b) 从该混合物中蒸馏出氟甲基·2,2,2-三氟-1-(三氟甲基)

乙基醚和氟化氢的基本上没有 1,1,1,3,3,3-六氟-2-丙醇的共沸物；以及

c)从该共沸物中分离氟甲基·2,2,2-三氟-1-(三氟甲基)乙基醚。

40. 从含有氟甲基·2,2,2-三氟-1-(三氟甲基)乙基醚、1,1,1,3,3,3-六氟-2-丙醇和氟化氢的混合物中分离氟甲基·2,2,2-三氟-1-(三氟甲基)乙基醚的方法，该方法包括：

a)提供含有氟甲基·2,2,2-三氟-1-(三氟甲基)乙基醚、1,1,1,3,3,3-六氟-2-丙醇和氟化氢的混合物；

b)用能够选择性地提取氟甲基·2,2,2-三氟-1-(三氟甲基)乙基醚的溶剂提取。

41. 从含有氟甲基·2,2,2-三氟-1-(三氟甲基)乙基醚和氟化氢的混合物中分离氟甲基·2,2,2-三氟-1-(三氟甲基)乙基醚的方法，该方法包括：

a)提供含有氟甲基·2,2,2-三氟-1-(三氟甲基)乙基醚和氟化氢的混合物；

b)冷却该混合物，该冷却的结果是建立了两层，其中一层富含氟甲基·2,2,2-三氟-1-(三氟甲基)乙基醚，通过蒸馏从该层中可获得更纯的氟甲基·2,2,2-三氟-1-(三氟甲基)乙基醚。

42. 制备氟甲基·2,2,2-三氟-1-(三氟甲基)乙基醚的方法，包括以下步骤：

a)使包括 1,1,1,3,3,3-六氟-2-丙醇、甲醛和氟化氢的混合物反应以形成氟甲基·2,2,2-三氟-1-(三氟甲基)乙基醚；

b)将反应混合物进行分馏以回收含有氟甲基·2,2,2-三氟-1-(三氟甲基)乙基醚的馏分；以及

c)从该馏分中回收更纯的氟甲基·2,2,2-三氟-1-(三氟甲基)乙基醚。

氟甲基·2,2,2-三氟-1-(三氟甲基)乙基醚的生产

发明背景

1. 发明领域

本发明涉及一个通过平衡法制备吸入麻醉剂氟甲基·2,2,2-三氟-1-(三氟甲基)乙基醚(也称七氟醚)的方法,其中在仍在继续的平衡状态下通过蒸馏将产物移出或通过从平衡混合物中提取产物,平衡顺利地移动。该方法是基于商业可获得的起始原料,生产了更高产率的目标产物,且比现有技术的方法更经济。

2. 相关技术的描述

制备七氟醚(SVF)的许多方法已经被公开。美国专利 3683092 和 3689571 描述了在 120℃ 下在溶剂环丁砜中,用氟化钾中的氟取代氯甲基·2,2,2-三氟-1-(三氟甲基)乙基醚中的氯,而美国专利 4874901 公开了在高温(185℃)和高压(280 psi)下不添加溶剂的取代作用。其它氟化试剂也被用于取代氯。美国专利 5886239 采用氢氟化二异丙基乙胺,欧洲专利申请 EP0901999 A1 采用胺和氟化氢(HF)的混合物。起始原料氯甲基·2,2,2-三氟-1-(三氟甲基)乙基醚是不能商业获得的。根据美国专利 3683092,它是通过甲基·2,2,2-三氟-1-(三氟甲基)乙基醚的氯化制备的,而如在美国专利 3911024 中描述,甲基·2,2,2-三氟-1-(三氟甲基)乙基醚能由 1,1,1,3,3,3-六氟-2-丙醇合成。

使用具有极强反应性的和昂贵的试剂如三氟化溴(美国专利 3683092 中要求保护)和氩中的 20% 分子氟(美国专利 3897502),将甲基·2,2,2-三氟-1-(三氟甲基)乙基醚直接氟化成 SVF。

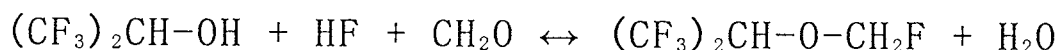
在美国专利 4874902 中公开的制备 SVF 的另一路线采用了 1, 1, 1, 3, 3, 3-六氟-2-丙醇作为起始原料, 该起始原料被转化成甲基·2, 2, 2-三氟-1-(三氟甲基)乙基醚, 然后用三氟化溴氟化得到 SVF。可选择地, 甲基·2, 2, 2-三氟-1-(三氟甲基)乙基醚被氟化, 使用三氟化溴将相应的氟甲基醚多重氟化。

美国专利 5705710 描述了使用三氟化溴氟化甲氧基丙二腈制备 SVF。

上述制备 SVF 的方法是多步骤的, 或是基于商业不能得到的起始原料, 或是使用危险的试剂。

在多篇专利中描述了商业可得到的 1, 1, 1, 3, 3, 3-六氟-2-丙醇(HFIP)的直接氟甲基化制备 SVF。在美国专利 4250334 中, HFIP, HF 和甲醛(CH₂O)在浓硫酸的存在下被加热以连续生产收集在冷阱中的 SVF。

根据美国专利 4469898, 通过添加过量的硫酸或其它添加剂以整合在 HFIP 的氟甲基化中产生的水, 提高了 SVF 的产率。



但是, 显著量的浓硫酸或其它布朗斯台德和/或路易斯酸(比 HFIP 大于约 3 倍重量)应当被使用以获得 76-78%的产率。结果, 该方法产生了大量的废物(有机的和无机的)。

PCT 国际申请 W097/25303 公开了在硫酸存在下通过 HFIP 和二(氟甲基)醚反应制备 SVF, 获得了具有 55-60%的产率的目标产物, 同时有缩醛副产物产生。

如果不使用硫酸或脱水、质子化和氟离子生成剂, 那么 SVF 的产率是非常低的, 如在 1968 年 10 月 28 日提交的已被放弃的美国专利申请 771365 中和在美国专利 3689571 中所表明的。

发明概述

本发明提供了一个在一定条件下 HFIP 与 CH_2O 和 HF 反应制备 SVF 的方法，其中 A) 通过蒸馏或 B) 通过萃取将目标产物 SVF 从进行的平衡中移出。

SVF 和 HF 的低沸点共沸物被发现，因此其中的 SVF 通过蒸馏被移出，它是作为和 HF 的共沸物被移出的。在此过程中，通过水与 HF 的恒沸混合物（沸点 115°C ）的蒸馏作用水也被移走。可通过多种方法将作为 HF 共沸物被移走的 SVF 从 HF 中分离：(i) 用水洗涤混合物。(ii) 用溶解 SVF 但不溶解 HF 的溶剂萃取，(iii) 冷却共沸物以分离层，和 (iv) 在不同的压力下蒸馏 SVF/HF 共沸物以获得富含 SVF 的混合物。

在提取过程中，通过采用能够选择性地溶解 SVF 和其它反应产物但不溶解起始原料和水的溶剂将 SVF 从平衡中移出。

发明详述

1. 在反应过程中通过蒸馏移出 SVF

本发明的一个优选实施方案涉及在蒸馏过程中进行氟甲基化反应。此方案通过采用一个装备有两个塔的反应器实现。一个用于将作为塔顶产物的 HF/SVF 混合物从平衡混合物上的蒸气中分离。我们发现，SVF 和 HF 形成了表 4 中描述的低沸点的共沸物。来自反应器的液体进入另一个塔，移走作为塔底产物的 HF/水的恒沸混合物。来自第二个塔的塔顶馏出物被循环进入反应器。

实践中，HF/SVF 共沸馏出物可能含有过量的 HF，因为共沸物的沸点仅仅稍微低于 HF。[整个文本中使用的 SVF/HF 共沸物一词的含义包括实际的共沸物和含有过量 HF 的共沸物]。来自第一个塔的塔顶的被称为“HF/SVF 共沸物”将进行多种分离方法中的一种，以获得纯的 SVF 并将 HF 返回到反应/蒸馏工艺中。

A. 分离 HF/SVF 共沸物以获得纯的 SVF

通过用水将 HF 洗出, HF/SVF 共沸物可以非常容易地分离。SVF 的纯度大约是 99%。

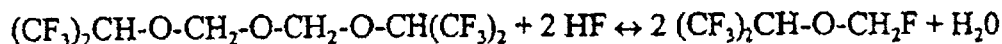
作为水的替代物, 可用许多种不溶于氟化氢的合适溶剂通过萃取将 SVF 从 HF 中分离, (参见下面的部分 2)。提取 SVF 后, HF 能被循环进入反应, 而 SVF 能够从溶剂中分离并被纯化达到要求的纯度。

另一个从 HF 中分离 SVF 的方法是冷却混合物。当冷却时, 分离在依赖于 HF/SVF 混合物的组成的较低的温度下开始。在每一层中 SVF/HF 比是不同的。富含 SVF 的分离层可被蒸馏以获得作为较低沸点产物的 SVF/HF 共沸物和作为较高沸点产物的过量的 SVF。富含 HF 的层可返回到反应/蒸馏工艺中。

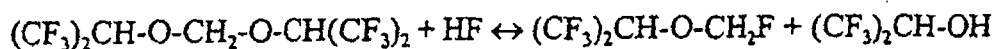
还有一种分离 SVF/HF 的方法是通过采用不同的压力 (表 4) 来改变 SVF/HF 共沸物的组成。具有较高的 SVF 含量的共沸组合物在不同压力下被蒸馏以得到含有作为较低沸点产物的较少的 SVF 和作为较高沸点产物的纯的过量的 SVF 的共沸物。

B. 回收副产物

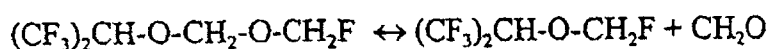
已发现四种主要副产物: 二{[2, 2, 2-三氟-1-(三氟甲基)乙氧基]甲基}醚 (化合物 A), 甲醛缩二[2, 2, 2-三氟-1-(三氟甲基)乙基]醇 (化合物 B), 甲醛缩氟甲醇·[2, 2, 2-三氟-1-(三氟甲基)乙基]醇 (化合物 C), 和二(氟甲基)醚 (化合物 D)。在一批反应中, 发现蒸馏结束时它们的浓度降到几乎检测不出的水平。在连续蒸馏过程中, 通过下列平衡, 所有四种化合物将反应产生额外的 SVF。



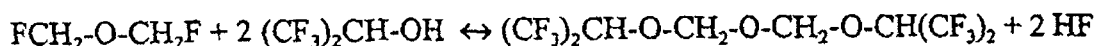
A



B



C



D

A

这些副产物在文献（美国专利 3689571 和 4469898，国际申请 WO 97/30961 和国际申请 WO 97/25303）中被报道，其中它们被用作 SVF 的来源。

鉴于以上所描述的化学，显而易见地，通式 $\text{R}_1\text{O}(\text{CH}_2\text{O})_n\text{R}_2$ 的聚醚在反应/蒸馏条件下将转化成它们的起始原料，其中在通式中， n 是一个小的数字， R_1 和 R_2 是氢、烷基、或卤代烷基，但在一个通式中 R_1 和 R_2 不能都是氢。其中卤代烷基是 1,1,1,3,3,3-六氟-2-丙基时，SVF 将被形成。

C. 一般条件

对于本领域的技术人员而言，显而易见地，在反应条件下的这种蒸馏无论是以分批方式还是连续地均可进行。在连续条件下，反应物将被加入蒸馏体系中，其数量是新组分数量减去连续循环的反应物的数量。使用能将 SVF 共沸物从其它反应物和水与 HF 的恒沸混合物中分离出来的足够尺寸的塔，包括再沸器，反应/蒸馏应当连续运行以保持预期的产量。在这个方法中，与 HF 和 SVF 分离有关的设备也将提供纯的 SVF 和用于连续循环的蒸汽。条件应当调整到接近对于反应和蒸馏的最佳条件。

反应应当使用化学计量过量的 HF 进行以驱使平衡向前，并且

供给 HF/SVF 和 HF/H₂O 共沸物。当 HF 与 HFIP 的摩尔当量为 15-18 优选 25-30 时, 此方法运行良好。

整个申请所使用的“甲醛”(CH₂O)一词, 除非另有指明外, 包括甲醛聚合物, 如优选的三噁烷和低聚甲醛。

反应温度并不重要, 但高于 50℃ 的温度可以明显提高收率。优选地, 反应性蒸馏可以在 30-40 psig 的自生压力下进行, 确保釜温在 45~75℃。

2. 在反应过程中通过提取移出 SVF

在第二个优选的实施方案中, 本发明涉及到在进行的反应过程中从反应混合物中提取 SVF 产物。

对用于该提取的合适的溶剂要求如下:

1. 溶剂应当选择性地从氟甲基化混合物中提取 SVF 而不提取 HFIP;
2. 它应当是疏水的;
3. 它不应提取显著数量的 HF;
4. 它不应提取显著数量的 CH₂O 或它的聚合形式;
5. 溶剂应当容易从 SVF 中分离。

A. 不同溶剂对提取 SVF 的适用性

评价了几种非极性溶剂从 HF 中提取 SVF 和 HFIP 的能力。在溶剂/HF 体系中 SVF 和 HFIP 的分配系数可以通过将少量的 SVF 或 HFIP 同相当体积的该溶剂和 HF 的两层混合物在 25℃ 混合而测定。在充分混合达到平衡后, 在溶剂中发现的初始化合物馏分通过气相色谱法 (GC) 测定, 并用标准品定量。数据在表 1 中给出。

表 1. SVF 和 HFIP 在溶剂/HF 体系中的分配系数

化合物	HC-0.8 油 ^a	1,2,3-三氯丙烷	异辛烷	Krytox ^b	全氟甲基萘烷
SVF	1.00	0.45	0.30	0.32	0.22
HFIP	0.01	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005

^a 四氯六氟代丁烷的混合物，购自 Halocarbon Products Corporation 的 HC-0.8 油。

^b DuPont Kryton GLP 100 和 K6 的 1:1 的混合物。

如表 1 所示，许多种溶剂都能够从 HF 中提取 SVF。在这些溶剂中 HC-0.8 油看上去是优越的。另一方面，所研究的溶剂都没有从 HF 中提取显著量的 HFIP。从这些数据看出，CFC 溶剂也是用于提取的良好候选对象。因此，含氯氟烃、含氯烃、全氟代烃、全氟醚、烃和其它满足上述要求的溶剂据期望适用于平衡移动。

B. 一般条件

反应物添加的顺序并不是重要，在搅拌条件下通过将 HFIP 添加到无水 HF、甲醛和 HC-0.8 的混合物中，进行反应。SVP 和其它产物（见下面）被溶剂提取出来。分离层，并且加入更多的 HC-0.8 油，反应继续直到观察不到进一步的进展。

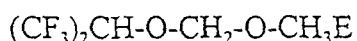
反应温度并不重要，但超过 50℃ 时反应时间和收率得到明显改善，优选地，反应温度应当保持在 60-70℃。为获得高的转化率，HF 和 CH₂O 的量应当存在于过量的 HFIP 中。优选地，采用 50-100% 摩尔过量的 CH₂O，且使用高达 1000 摩尔过量的 HF。

用于提取的溶剂的量并不重要，因为蒸馏 SVF 后，它可以容易地循环。在分批反应中，提取的频率对于有效地使平衡移动和缩短反应时间是一个重要因素。理想地，此方法应当在连续提取的条件下进行。

如先前根据美国专利 4469898 所指出的, 通过加入过量的硫酸和其它添加剂以螯合在 HFIP 的氟甲基化中产生的水可以提高 SVF 的产率。已知 HF 有作为水的螯合剂的功能。相应地, 美国专利 4469898 教导了使用另外的水螯合剂。发现在本发明的范围内, 使用另外的水螯合剂是不必要的, 除了 HF 起始原料外, 在无水螯合剂存在下, 提取方法可以有利地实施。

C. 副产物的回收

除和 SVF 一起用 HC-0.8 从反应混合物中提取出来的四种主要副产物 (A-D) 以外, 还发现蒸馏后有少量的甲醛缩甲醇·[2, 2, 2-三氟-1-(三氟甲基)乙基]醇 (化合物 E)



在一典型实施例中, 在 HC-0.8 中产物的组成是 1% D, 63% SVF, 1% HFIP, 8% B, 15% A 和 11% C。通过用水洗涤将少量的 HFIP 从提取物中除去。HC-0.8 提取物的蒸馏得到了 50-57% 的 SVF 分离产率。

化合物 A 可以被重新引入反应混合物中 (见实施例 8), 且成为更多的 SVF 的来源, 缩醛 C 并未能经受 HC-0.8 提取物的蒸馏, 重新生成 SVF 和甲醛 (见实施例 7)。醚 D、E 和上述通式的聚醚也被期待在反应条件下复原成它们的起始原料。因此, HFIP 与 HF 和 CH_2O 反应中形成所有的有意义的副产物和溶剂连同未反应的 HFIP 能被循环, 使得该新方法在环境和经济性上比现有方法更有吸引力。

参照下面的非限定性实施例更详细地描述本发明。

实施例 1.

在大气压下通过 HFIP/HF/ CH_2O 的反应/蒸馏制备 SVF。

在装备一个 4' × 1" 的蒸馏塔、压力表、热电偶、排气口、进

液口和搅拌棒的 0.3 L 蒙乃尔合金反应器中放置三噁烷 (15.0 g, 0.5 mol 作为 CH_2O , 过量 67%)。反应器被冷却到 -30°C , 抽真空, 并被装入无水 HF (175 g, 8.75 mol) 和 HFIP (56.0 g, 0.333 mol)。混合物被加热, 蒸馏在大气压下开始进行。在 $19\sim 20^\circ\text{C}$ 的沸点下, 收集到 105 g 料。加入更多的 HF (139 g), 继续蒸馏, 得到具有 19°C 沸点的第二次切取馏分 (157 g)。引入另一部分的 HF (157 g), 蒸馏继续进行, 在 19°C 产生第三次切取馏分, 通过将样品与水混合, 分离出有机层, 通过 GC 分析合并的馏出物。总共有 37.4 g (0.187 mol) 的 SVF 被分离, 其纯度 $>99\%$ 。将釜内样品放入水中, 用氢氧化钾溶液中和, 通过 GC-MS 外标法分析, 显示有 21.1 g (0.126 mol) 的起始 HFIP。因此, 转化率为 62%, SVF 的产率为 92%。

实施例 2.

在高压下, 通过 HFIP/HF/ CH_2O 的反应/蒸馏制备 SVF。

如实施例 1 所述反应开始进行, 但蒸馏在高压下进行 (见表 2)。如上面描述, 分析馏出物和釜内容物以测定剩余未反应的 HFIP 和生成的 SVF 的数量。

表 2 在压力下的反应

反应条件						HF/SVF	转化率, %	SVF 产率, %
HF, mol	HFIP, mol	CH_2O , mol	釜温, $^\circ\text{C}$	蒸气温 度, $^\circ\text{C}$	压力, psig			
8.94	0.342	0.50	47-67	39-41	16-18	71:29	75	97 ^A
9.04	0.342	0.50	48-75	38-39	15-16	70:30	76	97 ^A
9.60	0.349	0.50	50-82	41-44	18-21	71:29	79	93 ^{AB}
25.2 ^C	0.817	0.817	45-62	43-46	18-22	75:25	78	95 ^A

^A 用水分离后 SVF 的纯度为 99.5+%;

^B在釜内也发现有 3%的缩醛 C;

^C在 20 psig 压力下 HFIP-三噁烷混合物被加到 HF 回流中。

实施例 3.

在贫 CH₂O 水平下, 通过 HFIP/HF/CH₂O 的反应/蒸馏制备 SVF。

以同实施例 1 类似的方式, 将三噁烷 (9.0 g, 0.3 mol 作为 CH₂O), HFIP (169.7 g, 1.01 mol, 237%过量的 HFIP), 和 HF (362.4 g, 18.12 mol) 加入 1.0 L 釜中。混合物在 18-20 psig 的压力下蒸馏从用水洗涤后的样品中获得纯度大于 99.5%的 SVF。同时, 将釜内样品 (~10 g) 用水洗涤, 用四氯六氟代丁烷、卤化碳 0.8 油的混合物 (2×2 ml) 提取, 通过 GC 分析提取物以监测反应进程, (见表 3)。~6 小时的反应/蒸馏后, 将水加入釜中, 用氢氧化钾溶液中和釜中内容物, 并在大气压下蒸馏以回收未反应的 HFIP。收集到具有 58-60℃的沸点 (99%HFIP) 和 67-98℃的沸点 (39% HFIP) 的两种馏分, 共得到 99.6 g (0.593 mol) 的 HFIP。HFIP 的转化率为 29%, SVF 的产率为 79%。

表 3 在 SVF 蒸馏过程中釜分析

釜样, 编号	总反应时间, h	产物在 HC-0.8 提取物中的 Wt. %			
		SVF	缩醛 B + C	醚 A	醚 D
1	1	6.6	1.7	<0.1	<0.1
2	2	3.3	0.5	没有	没有
3	4	0.3	<0.1	没有	没有

实施例 4

通过冷却到 -63℃ 破坏 HF/SVF 共沸物 (63: 37)

起始混合物, 重量 155.8 g

HF/SVF 比 63: 37

当冷却至 -63℃ 时, 下层的体积大约是 20-25 ml。层被分离, 称重, 每层均与冰水混合。收集从每一层的冰水中分离的 SVF 并称重。

下层, 重 30.4 g

冰水	140.1 g
分离的 SVF	27.1 g
在下层中的 HF/SVF	11: 89

上层, 重	125.1 g
冰水	377.9 g
分离的 SVF	30.1 g
在上层的 HF/SVF	76: 24

来自两层的总 SVF, g	57.2 g
SVF 的回收率, %	$57.2/155.8 \times 0.37 = 99$

可以看出, 在冷却混合物的下层的 HF/SVF 的比比它在室温下具有显著更高的 SVF。这种浓缩的混合物通过蒸馏可以很容易地分离成纯的 SVF 和 HF/SVF 共沸物。

实施例 5

采用不同的压力进行蒸馏, 通过改变共沸物的组成分离 HF/SVF。

表 4 列出在不同压力下通过蒸馏发现的共沸物的沸点以及 SVF 和 HF 组分。在 65 psia 压力下获得的共沸物含有 45% 的 SVF。这些组分的混合物可在 15 psia 的压力下蒸馏以获得含有作为较低沸点成分的含有 20% SVF 和作为较高沸点成分的纯的 SVF 的共沸物。

表 4 SVF/HF 二元共沸物组成

温度, °C	压力, psia	SVF	
		Mol 分数	重量 %
19	15	0.027	20
35	25	0.042	30
45	35	0.055	37
55	50	0.063	40
64	65	0.076	45

实施例 6

通过 HFIP 的氟甲基化用 HC-0.8 油后续提取制备 SVF。

采用一个装配有压力表、热电偶、排气口、液体进料口和搅拌棒的 0.3 L 的蒙乃尔合金反应器。将三噁烷 (10.9 g, 0.12 mol) 装入反应器中, 反应器被关闭, 冷却到 -30°C , 抽真空, 装入无水 HF (36.6 g, 1.83 mol)。在磁力搅拌器搅拌下, 将混合物加热到 31°C , 为此产生了 10 psig 的压力。将 HFIP (30.3 g, 0.18 mol) 从一个用 N_2 加压的高压罐中加入。反应器在 $60-65^{\circ}\text{C}$ 和 16-33 psig 的压力下保温 6 小时。将样品 (7.93 g) 投入冰水 (49.7 g) 中, 分离有机层 (1.56 g) 并通过 GC 分析。有机混合物由 5% E, 10% HFIP, 55% SVF 和总共 30% 的化合物 A-C 组成。在样品 (0.9 g) 中 SVF 的量占总的可能的 SVF 的 23%。

在获得样品之后, 将 HC-0.8 (98 g, 57 ml) 加入釜中, 在 $60-62^{\circ}\text{C}$ 、38-40 psig 压力下 (一些 N_2 存在于体系中) 连续搅拌 1 小时。95 g 的 HC-0.8 提取物被取出, 显示含有 8% 的 SVF。加入另一部分 HC-0.8 (70 g), 大约 1 小时后油层被移出。在第二次提取物中 SVF 的含量为 5%。用 HC-0.8 多次提取直到基本上没有 SVF 被提取出来。在 28 小时内共收集到 391 g 提取物, 其中 SVF 的含量为 4.5%, 或 18.3 g, 0.092 mol。提取物中产物的组成为: 2% D, 60% SVF, 3% HFIP, 4% B, 15% C 和 13% A。

提取后, 将残余物 (31 g) 倒入冰水中。水层被发现是 280 g。用氢氧化胺中和 10 g 此溶液以获得 13.3 g 的新溶液, 通过 GC-MS 分析此新溶液以测定 HFIP 的浓度。发现此浓度是 0.51%, HFIP 在水和 HC-0.8 提取物中的总量是 3.0 g 或 0.018 mol。因此, HFIP 的转化率为 90%, 直接的 SVF 产率是 57%, 不计算来自副产物的量。

实施例 7

在开始就存在 HC-0.8 的情况下, 通过 HFIP 的氟甲基化制备

SVF。

在装备有压力表、热电偶、排气口、进液口和搅拌棒 0.3 L 的蒙乃尔合金反应器中，将三噁烷 (32.4 g, 0.36 mol, 或 1.08 mol CH_2O) 加入。反应器被关闭，冷却到 -30°C ，抽真空，并装入无水 HF (125 g, 6.25 mol)。在磁力搅拌器搅拌下，将混合物加热到 56°C ，从而产生了 29 psig 的压力。将 HFIP (89.3 g, 0.532 mol) 从用 N_2 加压的高压罐中加入，而后加入 HC-0.8 (70 g, 40.5 ml)。反应在 $60-65^\circ\text{C}$ ，50-60 psig 的压力下进行。

大约 1 小时后，60 g HC-0.8 提取物被取出。发现其中含有 10% 的 SVF。加入另一部分 HC-0.8 (71 g)，反应在 $60-65^\circ\text{C}$ 继续进行，移出几部分的油，同时近似地替换那些部分，直到提取物中基本上未发现 SVF。提取物总共重 1228 g，具有 3.7% 的 SVF 含量。所有产物的组成为：1% D，1% HFIP，63% SVF，8% B，11% C 和 15% A。

在用 NH_4OH 洗涤和在 SiO_2 上干燥后，1123 的 HC-0.8 提取物蒸馏提供了：42.8 g 沸点为 $58-59^\circ\text{C}$ 的产物，它由 99.7% 的 SVF 及痕量的 B 和 E 组成；18.6 g 在第二次切取馏分中，具有 $70-130^\circ\text{C}$ 的沸点，由 9% SVF，29% B，58% HC-0.8 和痕量的 E 组成。在取第二次切取馏分时，在冷凝器中有白色结晶产物 (CH_2O 的聚合物) 沉积。在蒸馏物或釜中均未发现 C。基于初始 HC-0.8 溶液的 SVF 的总量为 48.7 g，或 0.243 mol。基于消耗的 HFIP，但不考虑可从副产物中回收的 SVF，未反应的 HFIP 的量是 8.4 g，或 0.05 mol，计算得 91% 的转化率和 50% 的 SVF 产率。

实施例 8

通过 A 与 HF 反应制备 SVF。

在装备一个压力表、热电偶、排气口、进液口和搅拌棒的 0.3 L 的蒙乃尔合金反应器中，加入 A (20.6 g, 0.054 mol)。反应器被关闭，冷却到 -30°C ，抽真空，并装入无水 HF (25 g, 1.25 mol)，

和 HC-0.8 (44 g), 反应混合物被加热到 60-70℃。1.5 小时后 HC-0.8 提取物 (28 g) 被取出, 如在实施例 7 中所述, 反应在多次提取条件下继续进行。总共收集到的 284 g 的 HC-0.8 提取物, 具有 3.9% 的 SVF 含量, 计算得 11.1 g 或 0.055 mol 的产物。基于 A 在 HC-0.8 溶液中的含量 (0.3%), 转化率为 96%, SVF 的产率为 53%。

应当意识到, 本说明书和权利要求书是通过概述的和非限定的方式说明, 在不背离本发明的宗旨和范围的情况下, 可能会作出各种的修改和变化。