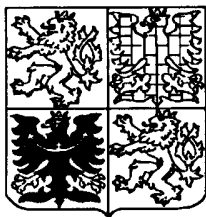


ČESKÁ
REPUBLIKA

(19)



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

(21) 1978-94

(13) A3

5(51)

C 07 C 17/38

(22) 21.01.93
(32) 21.02.92
(31) 92/4205341
(33) DE
(40) 15.12.94

(71) PHARMPUR GMBH, Ausburg, DE;

(72) Meinert Hasso, Neu-Ulm, DE;

(54) Způsob čištění perfluorkarbonů a použití
vyčištěných perfluorkarbonů

(57) Popisuje se způsob čištění perfluorkarbonů nebo směsi
perfluorkarbonů s nečistotami obsahujícími vodík a/nebo
uhlík - uhlík dvojné vazby. Perfluorkarbony nebo perflu-
orkarbonované směsi určené na čištění, reagující se silnými
vodními zásadami v přítomnosti Ca^{2+} nebo Ba^{2+} iontů a
alkoholátových iontů jako i sekundárních aminů.

Způsob čištění perfluórkarbonů a použití vyčištěných perfluórkarbonů

Oblast techniky

Vynález se týká způsobu čištění perfluórkarbonů příp. perfluórkarbonových směsí s nečistotami obsahujícími vodík a/nebo uhlík - uhlíkové dvojné vazby.

Dosavadní stav techniky

Perfluórkarbony, které se vyrábějí známým způsobem, např. elektrofluorací nebo CoF_3 - procesem nebo přímou fluorací, obsahují v závislosti od výrobního postupu měnící se množství částečně fluorovaných látek, tj. sloučeniny, které v molekule obsahují ještě vodík a/nebo uhlík - uhlíkové vícenásobné vazby. Tyto vedlejší produkty mají naproti perfluorovaným sloučeninám zvýšenou chemickou reaktivitu a toxicitu. Pro většinu oblastí použití, obzvláště v oblasti medicíny a mikroelektroniky, je nevyhnutné oddělit tyto sloučeniny.

Dosud popsané způsoby využívají k tomu v porovnání s perfluórkarbony vyšší chemickou reaktivitu vůči nukleofilním látkám jako např. alkálie, aminy a oxidační činidla.

Tak se podle JP 60-112,724 navrhuje zpracování velmi vysokoncentrovaným roztokem. C. Fukaya a kol. (10th Int. Symp. Fluorine Chem., Vancouver, Aug., 1-6, 1982) vykonávají kombinované zpracování s diizobutylaminem a hydroxidem draselným a následným kyslým propráním. Podle US 4,328,376 se k čištění perfluorovaných etherů používají amoniak nebo primární nebo sekundární aminy.

U vzpomínaných způsobů se čištěné produkty vaří více dní za normálního tlaku a refluxu. LeBlanc a kol. (Nouveau J. Chim. 8 (1984) 251) popisují čištění třepáním s 10%-ním vodním roztokem KOH a následnou filtrací přes aktivní uhlí a oxid hlinitý. I Weeks (US 3,696,156) vykonává čištění s hydroxidem sodným na Al_2O_3 .

Conte a kol. (Chimicaoggi 11, (1988), 61) popisují způsob čištění perfluór-N,N-dietylcyklohexylamin pomocí dietylaminu v autoklávech při 120°C , proprání produktu reakcí vodou a následným autoklávováním s 10%-ním alkoholovým roztokem KOH při 120°C a 5 atm.

Ne jako způsob čištění, ale jako způsob chemického odstranění sloučenin fluóru, obsahujících vodík, se Huangom a kol. (J. Fluorine Chem. 45 (1989) 239) uvádí zpracování se směsí z CaO , NaOH a vody. Tato reakce vychází z uveřejněné práce Wallina a kol. (Anesthesia and Analgesia 54 (1975) 758) o stabilitě fluorovaného etheru jako anestetika.

Meinert a kol. (Výzkumná zpráva, AdW, Berlín 1986) používají k analytickému podchycení oddělitelného HF a tím fluoridových iónů ze sloučenin s $-\text{CF}_2\text{CHF}$ -seskupeními jejich reakcí s hexamethyldiaminem při 120°C . Tuto reakci nejdříve vykonali Gross a kol. (Mittbl. Chem. Ges. 37 (1990) 1461) za přítomnosti nonanu v homogenní fázi.

Podle Redeka a kol. (DD 287478) se čištěné perfluorkarbony zpracovávají s vysokovalentními fluoridy kovů při teplotách $350 - 500^\circ\text{C}$ v časovém rozpětí od 0,5 do 6 hodin.

Melnert a kol. (1989 Intern. Chem. Congr. Pacific Basin Cos., Honolulu, Nr. 174, Závěrečná zpráva projektu - BMFT "PFC - emulze, 1988, J. Fluorine Chem. 51 (1991) 53) použili tlakové čištění, přičemž se surový produkt autoklávuje s koncentrovaným KOH, sekundárním aminem a CaO při $170 - 200^\circ\text{C}$.

Někteří autoři navrhuji extrakční způsob na čištění perfluorkarbonů, tak, např. v US 3,887,629 kapalno-kapalná extrakce s uhlovodíky nebo v US 3,449,218 azeotropná destilace perfluorkarbonů s uhlovodíky obsahujícími kyslík, jako např. aceton. Stupně čistoty perfluorkarbonů, které se tím dosahují, nejsou ještě postačující pro biologické a medicínské účely, takže způsob se dá považovat jen za předčištění. Základní úlohou vynálezu je vypracovat jednoduchý vysokoúčinný způsob na eliminaci sloučenin obsahujících vodík a/nebo dvojité vazby z perfluorkarbonů nebo jiných směsí.

Podstata vynálezu

Tato úloha se podle zkušeností vyřeší tím, že čištěné perfluorkarbony resp. směsi perfluorkarbonů budou reagovat s nukleofilními činidly, obzvláště se sekundárním aminem, R_2NH a/nebo ióny alkoholátu a silnou zásadou, především KOH nebo NaOH za přítomnosti iónů Ca^{2+} nebo Ba^{2+} . Tím se získají vysokočisté perfluorkarbony, které jsou úplně bez případných ještě navázaných vodíkových atomů nebo fluórolefinových dvojitých vazeb a mohou se bezprostředně použít v medicíně, biologii a mikroelektronice.

Takto vyčištěné perfluorkarbony příp. směsi perfluorkarbonů jsou chemicky inertní, biokompatibilní sloučeniny, plyny nebo častější kapaliny, které se na základě těchto vlastností mohou používat v medicíně, biologii a mikroelektronice.

Čištěné perfluorkarbony nebo směsi perfluorkarbonů jsou v podstatě látky nebo směsi látek, jejichž molekuly sestávají z uhlíkového skeletu, u kterého mohou být nahrazeny jeden nebo více atomů uhlíku heteroatomy, jako jsou atomy dusíku a/nebo vodíku a/nebo síry a/nebo fosforu a ve kterých jsou k dispozici výlučně jednoduché vazby mezi atomy uhlíku příp. mezi atomy uhlíku a heteroatomy a všechny ostatní vazby jsou nasycené atomy fluoru.

Mohou být vyrobeny z odpovídajících uhlovodíkových analogů výchozích sloučenin, obzvláště elektrochemickou fluorací, ale i prostřednictvím jiných fluoračních postupů.

V závislosti od výroby tyto produkty obsahují jako nečistoty sloučeniny, které obsahují ještě atomy vodíku a/nebo uhlík - uhlíkové dvojné vazby a které ve své základní struktuře mohou být identické s perfluorovanými sloučeninami.

Vynálezem se dosáhne způsob čištění, který v účinnosti a realizovatelnosti převyšuje dosavadní stav techniky.

Tekuté perfluorkarbony jsou ve vodě prakticky nerozpustné a ve většině organických rozpouštědel jen velmi málo rozpustné. Perfluorkarbony jsou rozpustné jen v sobě samých nebo v halogenfluoruhlovodících.

Když podle stavu techniky čištěné perfluorkarbony reagují se silnými zásadami ve vodním prostředí a aminy, tato reakční směs představuje systém se třemi navzájem nemíchatelnými fázemi: perfluorkarbon / louh / amin. Ohřev pod refluxem vyvolá sice silnější promíchání a tím kontakt reakčních složek, avšak vyžaduje to týdenní vaření. Při reakci v autoklávech se zlepší reakční poměry ve vztahu k promíchání a reakčnímu času.

Reakce čištěného produktu s aminem bez silných, vodních zásad však vylučuje odstranění odlučitelného HF za neutralizace ve vodním prostředí pomocí zásad. I když se použijí jako reakční médium samotné aminy, vznikají již při poloprovozních zpracováních příliš velké množství ekologicky závadných aminů.

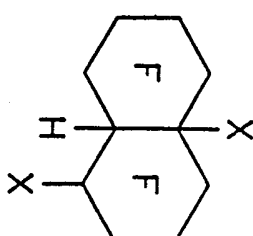
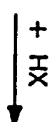
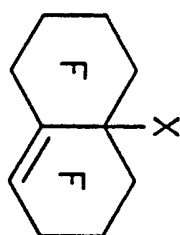
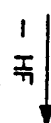
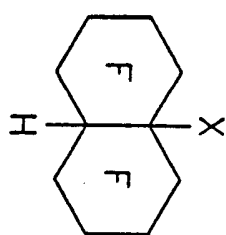
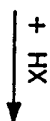
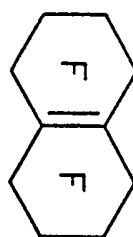
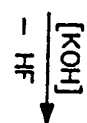
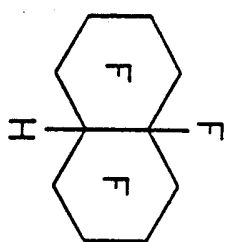
Způsoby čištění, které se skládají z více reakčních kroků, přičemž se nejdříve s aminy vytvoří fluorolefiny, které se potom oddělí, promyjí a následně zreagují s alkoholáty v alkoholovém roztoku, jsou velmi náročné a podstatně nezlepšují vzpomínané čistící efekty.

Způsob dodatečné fluorace pomocí fluoraktivních sloučenin, např. vysokovalentních fluoridů kovů, při teplotách 400 - 500° C, představuje způsob dodatečné fluorace, obzvláště pro neúplně fluorované sloučeniny. Při uvedených teplotách probíhají již ale výrazné štěpení sloučenin a rozklad výchozích produktů, což odporuje jakostnímu čištění.

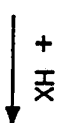
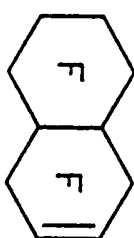
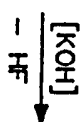
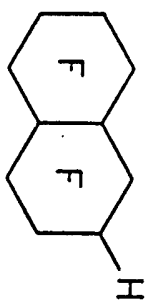
Způsob čištění podle vynálezu se může vyznačovat tím, že všechny reakční kroky se dají dosáhnout v jedné homogenní fázi tak, že použitím účinného tenzidu se vzájemně vůbec nebo jen slabě míchatelné fáze alespoň částečně a dostatečně sjednotí. Přitom v silném louhu probíhá eliminace ještě navázaného vodíku jako HF. Takto vzniknuté fluoridové ióny se pomocí současně nasazeného CaO příp. Ca(OH)_2 odstraní z reakční rovnováhy jako těžkorozpustný CaF_2 . Potom následuje nukleofilní adice na fluorolefinové dvojné vazby alkoholáty (RO^-), přednostně vytvořenými z nasazeného jednomocného alkoholu (ROH s $\text{R}=\text{CH}_3$, C_2H_5 , C_3H_7 , $(\text{CH}_3)\text{CH}$ a jiných) v silně alkalickém prostředí, jako i na závěr sekundárními aminy po opětovné eliminaci HF. Přednostně jsou v jednotné fázi všechny reaktanty plně proměnitelné, přičemž podle účasti iontové látky v celkovém procesu reakce je spoluúčinné vodní, tj. diferencující médium.

Namísto CaO je použitelný i BaO příp. Ba(OH)_2 nebo i při tom vzniká těžkorozpustný BaF_2 a v následujícím procesu zpracování při úpravě zředěnou kyselinou sírovou všechny Ba^{2+} ióny vypařávají kvantitativně jako BaSO_4 .

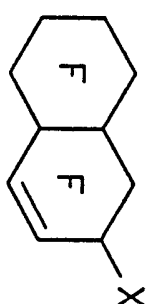
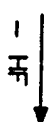
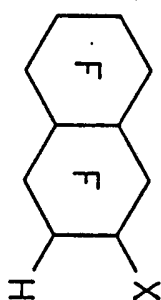
Reakce mohou být popsány následujícími rovnicemi:



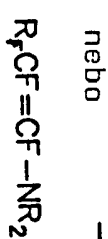
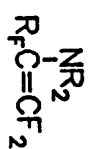
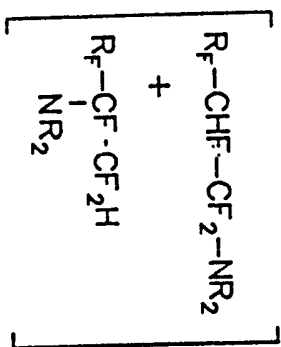
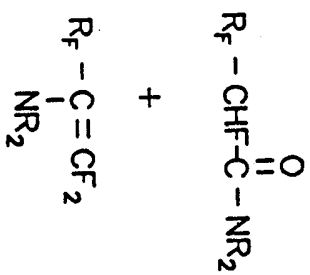
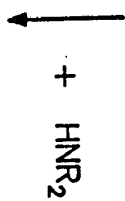
nebo



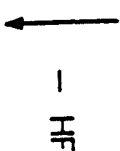
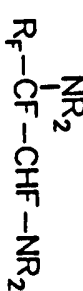
X = RO, R₂N



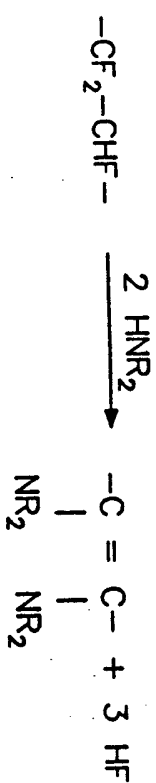
nebo



nebo



Celková reakce:



Použitý tensid může ale nemusí být iontový tensid. Je odolný vůči louhu a aminům, jako i při navrhovaných reakčních teplotách a vůči perfluorkarbonům má emulgační vlastnosti. Koncentrace tensidu nemusí být vyšší než 1 % (w/v), nejvhodnější je ca. 0,05 % až 0,5 % (w/v).

Při zpracování v autoklávě se vyskytují v závislosti od použitých produktů a zvýšené teploty, zvláště při 150 - 200° C tlaky 0,5 až 2 MPa (5 - 20 bar). Tím se podporuje tvorba homogenní fáze především za přítomnosti tensidu.

Ale za pomoci účinku tensidu se dosáhne i při vaření reakční směsi zvýšeným refluxem při normálním tlaku parciální a dostatečná homogenizace podporující průběh reakce. Kvůli těžké rozpustnosti perfluorkarbonů ve vodě by tensid měl vyhovovat požadavkům pro vytvoření perfluorkarbonových emulzí (o.i. EP 0 231 091, US 3,828,085, US 4,917,930, CH 665 952, DE 2 224 182 C2, DE 2 555 408 C2, DE 3 326 901 C2, US 4,325,972, US 3,962,439, EP 0 261 802, EP 0 282 948, EP 0 282 949, US 3,778,381, US 4,865,836, WO 89/10118), za předpokladu, že tensid je stabilní za navrhovaných procesních podmínek.

Na homogenizaci se obzvláště hodí tensidy ze skupiny, jejíž fluorsaponáty typů R_FSO_3H příp. jejich ani ony R_FCOOH nebo R_FSO_3H ($R_F = CF_3(CF_2)_n$, $n = 3$ až 10) zůstávají stabilní v silně alkalickém prostředí. Koncentrace tensidů činí maximálně 1,0, obzvláště 0,05 až 0,5 hmotnostního procenta.

Po čistícím procesu se fáze od sebe samé oddělí. Přitom se opět tvoří PFC-fáze s nepatrně rozpustěným podílem aminu (<1 %) jako specificky nejtěžší fáze, nad ní vodní louh s rozpustěným alkoholátem / alkoholem a tensid, nadtým amin.

Po oddělení tuhých látek, především fluoridu alkalické zeminy, se pomocí filtrace oddělí kapalná fáze (např. oddělovací nálevkou). Perfluorkarbonová kapalina se vícekrát vytřepe s 2N kyselinou (např. kyselinou sírovou nebo kyselinou chlorovodíkovou), 1N $NaHCO_3$ - roztokem, jako i destilovanou vodou, vysuší se účinným sušicím prostředkem (např. bezvodným Na_2SO_4) a nakonec se oddestiluje frakční destilací na účinné koloně.

Takto zpracované perfluorkarbony jsou podle IR-, 1H -NMR, GC-/MS-spektroskopie bez sloučenin obsahujících vodík a fluorolefiny. V protikladu k surovým produktům, nevykazují vyčištěné perfluorkarbony jako 100%-ní perfluorované sloučeniny podle testů na HeLa- nebo Molt4 nebo HEP₂ - buňkové kultury potlačení růstu buněk. Ukazovatelé růstu se zjišťují DNK-syntézou a tvorbou preteinů.

Podle vynálezu vysokovyčištěné perfluorkarbony jsou tak přímo použitelné pro účely medicíny a biologie, jako i pro mikroelektroniku.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

1000 ml surového produktu perfluordekalínu, který se obvykle získává CoF_3 -procesem, se 72 hodin autoklávuje spolu s 80 ml diizobutylaminu, 80 ml ethanolu, 80 ml 8N KOH, 5 g CaO a 0,5 g kyseliny perfluoroktanové při 150 až 170° C za míchání s 800 otáčkami / minutu.

Potom se zreagovaný produkt filtruje a spodní fáze filtrátu se v oddělovací nálevce oddělí. Tato fáze se promyje dvakrát s 1000 ml 2N kyseliny chlorovodíkové, dvakrát s 1000 ml roztokem NaHCO_3 a dvakrát s 1000 ml destilované vody.

Potom se suší nad bezvodým síranem sodným, filtruje a frakčně destiluje na dělicí koloně (ca: 100 teoretických etáží, refluxní poměr 10:1 (10 sekund reflux, 1 sekunda odběr) při 141 až 142° C.

Ve vyčištěném perfluordekalínu se nedaly FT-IR-, ^1H -NMR-¹GC/MS-spektroskopii dokázat sloučeniny obsahující vodík nebo sloučeniny s dvojnými vazbami.

V porovnání a v protikladu k surovému produktu nevykazuje vyčištěný perfluordekalín žádné zábrany růstu ve vztahu k DNK- a proteinové syntéze na HeLa- nebo Molt4 nebo HEP₂- buňkách.

Jako kvantitativní způsob stanovení zbytkových CH-vazeb ve fluorkarbonech se hodí stanovení ionizovatelného fluoridu reakcí fluorkarbonu s hexamethyldiaminem v nonáně při 120° C podle shora uvedené rovnice celkové reakce. Po vyčištění se následně již nedaly dokázat žádné fluoridové ionty (hranice registrovatelnosti pro fluoridovou koncentraci $\leq 10^{-5} \text{ mol.l}^{-1}$).

Příklad 2

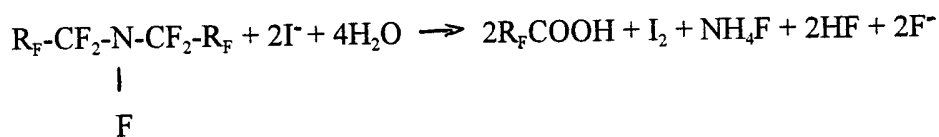
2500 ml surového produktu perfluoroktanu, který se obvykle získává CoF_3 - procesem nebo přímou fluorací, se 72 hodin autoklávuje se 100 ml diizobutylaminu, 100 ml izopropanolu, 200 ml 5N KOH, 15 g BaO a 1 g perfluoroktánsulfonylfluoridu při 150 až 170° C za míchání (cca 500 otáček za minutu) při tlaku cca 1 MPa (10 bar).

Potom se zreagovaný produkt filtruje a spodní fáze filtrátu se oddělí v oddělovací nálevce. Tato fáze se dvakrát promyje vždy se 400 ml 2N kyseliny sírové, dvakrát se 400 ml nasyceného roztoku NaHCO_3 a dvakrát se 400 ml s dvojnásobně destilované vody. Potom se suší nad síranem sodným, filtruje a frakčně destiluje na dělicí koloně (cca 100 teoretických etáží, refluxní poměr 10:1 (10 sekund reflux, 1 sekunda odběr) při 100,5 až 102,5° C).

Ve vyčištěném perfluoroktanu se nedají dokázat žádné sloučeniny obsahující CH nebo sloučeniny s dvojitými vazbami shodně s udávanými analytickými a buňkovo-toxikologickými nálezy v příkladu 1.

Příklad 3

Perfluortributylamin, který se obvykle získává elektrofluorací uhlovodíkového analogu výchozího produktu, může v závislosti od způsobu výroby obsahovat N-F-vazbu. Proto se surový produkt podrobuje předčištění reakcí s jodidem draselným podle:



2500 ml předčištěného perfluortributylaminu se autoklávuje 72 hodin za míchání spolu se 100 ml diizobutylaminu, 100 ml ethanolu, 200 ml 5N KOH, 13 g CaO a 1 g kyseliny perfluoroktanové při 150 až 170° C.

Zpracování zreagovaného produktu pokračuje, jak je uvedeno v příkladech 1 a 2, přičemž se frakčně destiluje na dělicí koloně při 178 - 179,5° C.

Podle analytických a buňkovo-toxikologických nálezů uváděných v příkladech 1 a 2 je vyčištěný perfluortributylamin bez sloučenin obsahujících vodík nebo dvojitě vazby. Je i úplně zbavený N-F- vazeb.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Způsob čištění perfluorkarbonátů nebo směsí perfluorkarbonátů s nečistotami obsahujícími vodík a/nebo uhlík-uhlíkové dvojité vazby, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že perfluorkarbony resp. perfluorkarbonové směsi určené k čištění reagují se silnými vodnými zásadami, za přítomnosti iontů Ca^{2+} nebo Ba^{2+} a iontů alkoholátu jako i sekundárních aminů.
2. Způsob podle nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že perfluorkarbony určené k čištění reagují s reaktanty v homogenní fázi.
3. Způsob podle nároku 1 a 2, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že reakční směs sestávající z fázi perfluorkarbon/vodní louh a alkoholát/sekundární amin se homogenizuje pomocí tenzidu.
4. Způsob podle jednoho z nároků 1 až 3, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že reakční směs se autoklávuje při teplotách minimálně nad teplotou varu čištěných perfluorkarbonů.
5. Způsob podle nároku 4, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že reakční směs se autoklávuje při teplotách od 150 do 200°C.
6. Způsob podle nároků 1 až 5, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že reakční směs se autoklávuje při tlacích od 0,5 do 2,0 MPa (5 až 20 bar).
7. Způsob podle jednoho z nároků 1 až 3, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že reakční směs se vaří při normálním tlaku na refluxe.
8. Způsob podle nároků 1 až 7, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že z neúplně fluorovaných nečistot obsahujících vodík se eliminuje fluorovodík HF pomocí silných louhů.
9. Způsob podle nároku 8, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že eliminace fluorovodíku HF se děje za přítomnosti CaO nebo BaO příp. $\text{Ca}(\text{OH})_2$ nebo $\text{Ba}(\text{OH})_2$ za vzniku těžko rozpustného CaF_2 nebo BaF_2 .
10. Způsob podle jednoho z nároků 1 až 9, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že přidáním jednomocného alkoholu k silnému louhu se vytvoří ionty alkoholátu, které dále reagují jako silné nukleofily s fluorolefiny vzniklými eliminací HF.
11. Způsob podle nároku 10, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že jako jednomocný alkohol se používá alkohol ROH kde $\text{R} = \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5, \text{C}_3\text{H}_7, (\text{CH}_3)_2\text{CH}$

12. Způsob podle jednoho z nároků 1 až 11, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že za přítomnosti sekundárního aminu tento dále reaguje v nukleofilní reakci tak s CH- vazbami, jako i s fluorolefinovými dvojnými vazbami na oddělitelné produkty.
13. Způsob podle jednoho z nároků 1 až 12, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že za přítomnosti ionů Ca^{2+} nebo Ba^{2+} probíhá tvorba těžko rozpustného CaF_2 nebo BaF_2 .
14. Způsob podle jednoho z nároků 1 až 13, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že na homogenizaci reakční směsi se použijí tenzidy, které jsou za daných procesních podmínek stabilní.
15. Způsob podle nároku 14, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že při výrobě perfluorkarbonových emulzí se použije známý tezid.
16. Způsob podle jednoho z nároků 1 až 15, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že tenzidy se použijí ze skupiny, jejíž fluorsaponáty typů R_fCOOH nebo $\text{R}_f\text{SO}_3\text{H}$ případně jejich aniony R_fCOOH^- nebo $\text{R}_f\text{SO}_3\text{H}^-$ ($\text{R}_f = (\text{CF}_2)_n$, $n=3$ až 10) zůstávají v silně alkalickém prostředí stabilní.
17. Způsob podle nároku 16, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se použijí koncentrace tenzidů od 0,05 do 0,5 max. 1,0 hmotostního procenta.
18. Způsob podle jednoho z nároků 1 až 17, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že po skončení čistícího procesu se znovu používá vodní alkalická fáze, obsahující tenzid.
19. Způsob podle jednoho z nároků 1 až 18, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že čištěné perfluorkarbony reagují s reaktanty v jedné reakční nádobě.
20. Způsob podle jednoho z nároků 1 až 19, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že čištěné perfluorkarbony jsou sloučeniny, jejichž skelet sestává z uhlíkových atomů, přičemž jednotlivé uhlíkové atomy mohou být nahrazeny kyslíkem a/nebo dusíkem a/nebo fosforem a/nebo sírou a kromě toho obsahují výlučně atomy fluoru.
21. Způsob podle jednoho z nároků 1 až 19, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že vyčištěné perfluorkarbony jsou zcela zbaveny uhlovodíkových nebo fluorolefinových nečistot.
22. Způsob podle jednoho z nároků 1 až 21, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že vyčištěné perfluorkarbony se používají pro medicínské a biologické účely a v mikroelektronice.