



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 361 262**

51 Int. Cl.:
C07C 41/22 (2006.01)
C07C 43/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05824367 .6**
96 Fecha de presentación : **17.11.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1812367**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **01.08.2007**

54 Título: **Procedimiento de producción de 1,2,2,2-tetrafluoroetil difluorometil éter.**

30 Prioridad: **17.11.2004 US 628708 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
15.06.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
15.06.2011

73 Titular/es: **PIRAMAL CRITICAL CARE, Inc.**
50 Cobham Drive
Orchard Park, New York 14127, US

72 Inventor/es: **Terrell, Ross, C y**
Levinson, Joshua, A.

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 361 262 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para producción de 1,2,2,2-tetrafluoroetil difluorometil éter

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere al campo de los anestésicos por inhalación. Más específicamente, esta invención se refiere a un procedimiento mejorado para la preparación de 1,2,2,2-tetrafluoroetil difluorometil éter (Desflurano).

Antecedentes de la invención

10 En general, se ha insistido en la fluoración de alcanos y compuestos que soportan alcano con la incapacidad para monofluorar eficazmente un sustrato de reacción en una posición deseada de manera que la conversión de la reacción (es decir, la proporción de sustrato que no queda sin reaccionar) y el rendimiento (proporción de sustrato reaccionado que experimenta fluoración) sean altos. En un intento para obtener alto rendimiento y conversión se han usado agentes fluorantes en cantidades molares que están estequiométricamente en exceso de sustrato de reacción. Incluso así, la conversión y el rendimiento permanecen deficientes.

15 El exceso de disolvente y agente fluorante así como cualquier producto cuya composición no corresponde a la especificación estipulada tales como los que surgen de la degradación del sustrato de reacción (a diferencia de la fluoración), pueden quedar como impurezas en el producto final fluorado deseado y pueden requerir eliminación por purificación.

20 El compuesto 1,2,2,2-tetrafluoroetil difluorometil éter ($\text{CF}_3\text{CBFOCHF}_2$), un alquil éter halogenado también conocido como Desflurano, es un importante anestésico por inhalación, adecuado en particular para procedimientos para pacientes externos o para sedación consciente. Para este fin, debe ser altamente puro. Por lo tanto son altamente deseables procedimientos económicos y eficaces para la preparación de Desflurano que minimicen o eliminen las impurezas.

25 Hay diversos procedimientos conocidos para la preparación de Desflurano. Un procedimiento emplea $\text{CF}_3\text{CHFOCH}_3$ como material de partida, que es fotoclorado para dar $\text{CF}_3\text{CHFOCHCl}_2$. Este compuesto diclorado se hace reaccionar después con HF anhídrico en presencia de un catalizador de pentacloruro de antimonio (SbCl_5) para dar $\text{CF}_3\text{CHFOCHF}_2$ (Desflurano). (Véase Ger. Offen 2.361.058 (1.975)). Este procedimiento presenta la desventaja de que es una síntesis multietapa compleja que usa grandes cantidades de cloro, y, en la fluoración, produce entre otras impurezas productos desfluorados (tales como $\text{CF}_3\text{CHFOCH}_2\text{F}$). La preparación de un producto suficientemente puro es por lo tanto incómoda y cara. El hecho de que algunas impurezas sean similares para el producto deseado excepto su fluoración fuera de sus posiciones significa que el producto deseado contiene impurezas de peso y estructura similar a los del producto deseado, conduciendo a dificultades de purificación.

35 El uso de fluoruro de hidrógeno en presencia de pentacloruro de antimonio ha sido, sin embargo, un procedimiento atractivo para preparar muchos hidrocarburos fluorados y sus derivados relacionados estructuralmente. La patente de EE.UU. N° 2.005.708, por ejemplo, divulga la producción de clorofluoroalcanos de la reacción de un hidrocarburo clorado con fluoruro de hidrógeno en presencia de pentacloruro de antimonio o una mezcla de pentacloruro de antimonio y tricloruro de antimonio. La patente de EE.UU. N° 2.005.705 también divulga la fluoración de compuestos de organocloro (por ejemplo, tetracloruro de carbono, cloruro de metileno, fluorotriclorometano, etc.) con fluoruro de hidrógeno en presencia de un catalizador de pentacloruro de antimonio para producir clorofluoroalcanos.

40 También se sabe que se pueden usar con éxito halogenatos mixtos como catalizadores en la preparación de compuestos de alcanos fluorados. La solicitud de patente europea N° 129.863 divulga un procedimiento según el cual se hace reaccionar pentacloruro de antimonio con fluoruro de hidrógeno para producir halogenatos mixtos, es decir, clorofluoruros de antimonio. Los halogenatos mixtos se hacen reaccionar después con un haloalcano (por ejemplo, tetracloruro de carbono, así como otros clorocarbonos) para producir clorofluoroalcanos.

45 El uso de pentacloruro de antimonio es ventajoso en particular en el caso de preparar éteres fluorados en que puede hacer innecesario el uso de altas temperaturas y presiones. La patente de EE.UU. N° 4.874.901, un ejemplo de un procedimiento de fluoración de éter actual, divulga la fluoración de $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OCHCl}_2$ para dar $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OCHF}_2$ y $\text{CF}_3\text{CHClOCHCl}_2$ para dar $\text{CF}_3\text{CHClOCHF}_2$ en ausencia de pentacloruro de antimonio. Se requieren presiones elevadas así como temperaturas en exceso de 200°C. La patente de EE.UU. N° 3.869.519 desvela la fluoración de $\text{CF}_3(\text{CH}_3)\text{CHOCHCl}_2$ con fluoruro de hidrógeno anhídrico en presencia de pentacloruro de antimonio para dar $\text{CF}_3(\text{CH}_3)\text{CHOCHF}_2$. El uso potencial de pentafluoruro de antimonio se desvela también. La patente de EE.UU. N° 3.962.460 desvela la fluoración de otros varios compuestos de cloroéter con fluoruro de hidrógeno anhídrico en presencia de pentacloruro de antimonio. Las presiones y temperaturas son significativamente menores que las requeridas en la patente de EE.UU. N° 4.874.901.

55 De particular relevancia para la formación de Desflurano, la patente de EE.UU. N° 5.026.924 desvela un procedimiento de fluoración de $\text{CF}_3\text{CHClOCHF}_2$ (isoflurano) para dar $\text{CF}_3\text{CHFOCHF}_2$ (desflurano) usando SbCl_5 como catalizador. La patente también desvela un catalizador de clorofluoruro de antimonio; indicando que "los expertos en la materia observan que el fluoruro de hidrógeno y el pentacloruro de antimonio reaccionan para formar

un catalizador de fluorocloruro de antimonio mixto in situ. Dicho catalizador mixto se podría usar así mismo en la presente invención y se considera en la presente memoria."

5 Sin embargo, el procedimiento de la patente de EE.UU. N° 5.026.924 presenta una seria desventaja porque es necesario usar un exceso molar sustancial de fluoruro de hidrógeno con respecto a sustrato de reacción para conseguir rendimientos y conversiones aceptables. El uso de exceso de agente fluorante se añade al coste de preparación y puede necesitar la eliminación de exceso de fluoruro de hidrógeno a partir del producto Desflurano. Por ejemplo, esta patente desvela el uso de una relación molar 1,9:1 de fluoruro de hidrógeno a $\text{CF}_3\text{CHClOCHF}_2$ para obtener una conversión de 78,2% y un rendimiento de 90,9%. Sin embargo, con una relación 1:1 de estos agentes reaccionantes, la conversión fue sólo el 18% con un rendimiento del 61%.

10 Journal of Fluorine Chemistry, Vol. 95, N° 1-2, páginas 5-13 divulga la síntesis de desflurano haciendo reaccionar SbF_5 e isoflurano sin la presencia conjunta de fluoruro de hidrógeno. Se sintetiza el producto desflurano a una velocidad de conversión del 62,5%.

Sumario de la invención

15 La presente invención es un procedimiento para la preparación de 1,2,2,2-tetrafluoroetil difluorometil éter ($\text{CF}_3\text{CHFOCHF}_2$, Desflurano) que produce un alto rendimiento de producto sin requerir un exceso molar de agente de fluoración de fluoruro de hidrógeno con respecto al sustrato de reacción.

De acuerdo con esto, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar $\text{CF}_3\text{CHFOCF}_2\text{H}$ haciendo reaccionar una mezcla que comprende $\text{CF}_3\text{CHClOCHF}_2$, pentafluoruro de antimonio y 0,7- 1,5 moles de fluoruro de hidrógeno por mol de $\text{CF}_3\text{CHClOCHF}_2$.

20 Sorprendentemente, se ha encontrado que en la preparación de ($\text{CF}_3\text{CHFOCHF}_2$), el uso de pentafluoruro de antimonio en vez de pentacloruro de antimonio o catalizadores de clorofluoruro de antimonio mixto puede conseguir buena conversión y rendimientos al tiempo que se evita la necesidad de usar un exceso molar de fluoruro de hidrógeno o el uso de temperaturas y presiones de reacción altas. Así, también se evita la necesidad de retirar productos de degradación y recuperar y/o neutralizar agente fluorante no reaccionado dando como resultado una
25 ventaja económica sustancial sobre los procedimientos de preparación practicados en la actualidad.

Descripción de la Invención

En el procedimiento de la presente invención, el material de partida, 1-cloro-2,2,2-trifluoroetil difluorometil éter ($\text{CF}_3\text{CHClOCHF}_2$) se hace reaccionar con fluoruro de hidrógeno en presencia de pentafluoruro de antimonio para producir 1,2,2,2,-tetrafluoroetil difluorometil éter ($\text{CF}_3\text{CHFOCHF}_2$).

30 El material de partida para el procedimiento, 1-cloro-2,2,2,-trifluoroetil difluorometil éter ($\text{CF}_3\text{CHClOCHF}_2$ o isoflurano) está comercialmente disponible. También se puede sintetizar por el procedimiento descrito en la patente de EE.UU. N° 3.535.388.

El fluoruro de hidrógeno usado en la reacción es preferiblemente de grado comercial. Las impurezas (incluyendo agua) pueden estar presentes siempre que no debiliten apreciablemente las conversiones y rendimientos de la
35 reacción de fluoración para producir 1,2,2,2-tetrafluoroetil difluorometil éter. Sin embargo, se prefiere usar un producto de alta pureza, con un contenido de impurezas menor que aproximadamente 1% en peso y que sea esencialmente anhidro (es decir, el agua está presente en sólo cantidades traza, si lo hay). El agua puede reaccionar con, y destruir catalizadores de haluros de antimonio. Mientras se puede añadir catalizador en exceso a la reacción para compensar la pérdida de catalizador por reacción con agua, la degradación del catalizador produce impurezas
40 que se puede requerir que se eliminen del producto final Desflurano. Se puede usar fluoruro de hidrógeno como cualquiera o un gas o un líquido o ambos.

El pentafluoruro de antimonio está comercialmente disponible en fabricantes químicos específicos. Las impurezas, incluyendo agua, pueden estar presentes, pero pueden debilitar el logro de un rendimiento apreciable de 1,2,2,2-tetrafluoroetil difluorometil éter. Se prefiere que el catalizador de pentafluoruro de antimonio esté sustancialmente
45 puro en los niveles de aproximadamente 99% de pureza o mayor y sea esencialmente anhidro. Con mayor contenido en impurezas, puede tener lugar un apreciable descenso de la conversión y los rendimientos.

La reacción se puede realizar a una temperatura relativamente baja, tal como a una o más temperaturas en el intervalo de -10°C a 30°C . Un intervalo de temperatura de reacción preferido es de -7°C a 18°C . Se pueden usar temperaturas fuera de los intervalos anteriores. Sin embargo, puede resultar una disminución en la velocidad de la
50 reacción y en el rendimiento. El calentamiento y enfriamiento se pueden proporcionar usando una variedad de técnicas conocidas en la técnica (por ejemplo, un recipiente con camisa con un fluido de transferencia de calor con control de temperatura).

La reacción se realiza convenientemente a presión atmosférica. Si se desea, se puede usar un condensador para atrapar y devolver agente reaccionante y material producto y se puede usar un depurador para capturar los
55 subproductos ácidos desprendidos durante la reacción. Sin embargo, la reacción de fluoración se puede realizar a

presiones mayores que la atmosférica, tal como con un modo de operación en recipiente cerrado y aún se puede obtener el alto rendimiento, beneficios de alta conversión de la presente invención.

5 La relación molar de fluoruro de hidrógeno a $\text{CF}_3\text{CHClOCHF}_2$ está en el intervalo de 0,7:1 a 1,5:1 y está más preferiblemente en el intervalo de 0,7:1 a 1,1:1. Estas relaciones evitan el uso de un gran exceso estequiométrico de fluoruro de hidrógeno y los costes asociados de recuperación y/o neutralización. Sin embargo, el uso de relaciones fuera de los intervalos anteriores también dará los beneficios de alta conversión, alto rendimiento de la presente invención. Obsérvese que estas relaciones se ejercen si se combinan los agentes reaccionantes en seguida, como en un procedimiento por lotes, o con el tiempo.

10 La cantidad de pentafluoruro de antimonio está preferiblemente en el intervalo de 0,1 a 10 por ciento en peso (referente al peso de $\text{CF}_3\text{CHClOCHF}_2$) y está más preferiblemente alrededor de 2 a 2,5 por ciento en peso. Sin embargo, el uso de relaciones fuera de los intervalos anteriores también se puede usar.

Se puede añadir un disolvente a la mezcla de reacción, aunque no es preferible hacerlo. Se puede usar un amplio intervalo de disolventes. Si se usa un disolvente, se prefiere que el disolvente no reaccione con otros componentes de reacción o de otro modo debilite apreciablemente el alto rendimiento del 1,2,2,2- tetrafluoroetil difluorometil éter.

15 La reacción y posterior purificación se pueden realizar usando una serie de procedimientos conocidos en la técnica. Un procedimiento preferible es mezclar el catalizador pentafluoruro de antimonio con el $\text{CF}_3\text{CHClOCHF}_2$ y añadir después fluoruro de hidrógeno anhidro con agitación a una velocidad a la que reaccione (es decir, una operación en lote semicontinua). El HCl liberado por la reacción se puede retirar haciéndolo pasar por un intercambiador de calor enfriado a un depurador de agua. El transcurso de la reacción se puede seguir por valoración del gas HCl desprendido o por la adición, en el tiempo, del HF. Cuando termina la reacción, el producto $\text{CF}_3\text{CHFOCHF}_2$ se puede aislar lavando la mezcla de reacción con agua o NaOH acuoso diluido y se puede purificar con posterioridad por destilación fraccionada. Otros modos de reacción incluyen una operación en lotes (donde la cantidad total de agentes reaccionantes y catalizador se añade al recipiente de reacción al principio) y una operación continua (donde los agentes reaccionantes y el catalizador se alimentan continuamente al recipiente de reacción mientras se retira producto a una velocidad apropiada). Otros modos de purificación pueden incluir cromatografía en fase vapor, extracción, absorción y rectificación.

20 La fluoración de isoflurano para producir desflurano presenta tan alta conversión y rendimiento en presencia de pentafluoruro de antimonio que incluso cuando los agentes reaccionantes (isoflurano y agente de fluoración) sólo se combinan a una velocidad a la que reaccionan, no se pierden los beneficios de la conversión y el rendimiento. Así, incluso cuando el fluoruro de hidrógeno está presente en cantidades muy pequeñas (mucho menos que la estequiométrica, tal como cuando se añade el agente fluorante al isoflurano a una velocidad a la que el agente fluorante añadido se agota inmediatamente), aún se observa alta conversión y rendimiento si se añade el fluoruro de hidrógeno hasta que termina la reacción. Por ejemplo, a 15 - 20°C y usando SbF_5 al 1% en peso (basado en el peso de isoflurano cargado en el recipiente de reacción), la velocidad de formación de Desflurano es aproximadamente 0,2 moles por hora por mol de isoflurano cargado en el recipiente de reacción. Cuando se añade HF a esta velocidad o menor, se evita el HF no reaccionado en el recipiente de reacción y se evita el desperdicio de fluoruro de hidrógeno por excedente en el depurador. Los tiempos de reacción están en general en el intervalo de 1 a 15 horas. A las temperaturas de reacción en el intervalo de -10 a 30°C, las velocidades de reacción (aproximadamente iguales a velocidades de formación de Desflurano) están en general en el intervalo de aproximadamente 0,05 a 0,3 moles cargados en el recipiente de reacción y más preferiblemente en el intervalo de 0,15 a 0,25 moles por hora por mol de isoflurano cargado en el recipiente de reacción.

30 Por el uso del procedimiento anterior, se puede preparar $\text{CF}_3\text{CHFOCHF}_2$ con rendimientos de al menos 50% y con frecuencia en el intervalo de 60 ó 70% a 99% o incluso mayor, con conversiones de al menos 60 a 90%. Los siguientes ejemplos ilustran más completamente la práctica de realizaciones de la presente invención. Tales ejemplos son para fines ilustrativos y no se desea que limiten el alcance de la invención. Obsérvese que las conversiones y rendimientos calculados se definen como se especifica en la patente de EE.UU. N° 5.026.924; "conversión" se refiere al número de moles de $\text{CF}_3\text{CHClOCHF}_2$ reaccionado dividido por el número de moles de $\text{CF}_3\text{CHClOCHF}_2$ cargados en el reactor y el rendimiento es el número de moles de $\text{CF}_3\text{CHFOCHF}_2$ formados dividido por el número de moles de $\text{CF}_3\text{CHClOCHF}_2$ reaccionado. El "número de moles de $\text{CF}_3\text{CHClOCHF}_2$ reaccionado" incluye los moles de $\text{CF}_3\text{CHClOCHF}_2$ que forman productos distintos de $\text{CF}_3\text{CHFOCHF}_2$. Los componentes del material recuperado se expresan en porcentaje en peso basado en el peso total del material recuperado. Como se puede ver por los porcentajes en peso, los componentes de material recuperado son casi exclusivamente $\text{CF}_3\text{CHFOCHF}_2$ y $\text{CF}_3\text{CHClOCHF}_2$. Se debería observar que en los ejemplos a continuación, debido a manipulaciones al "aire libre" del Desflurano durante la purificación, etc., algo de Desflurano se pierde por evaporación debido a su bajo punto de ebullición.

Ejemplo 1 (ejemplo comparativo)

Se mezclaron 184 g de $\text{CF}_3\text{CHClOCHF}_2$ (1 mol) con 4,4 g de SbF_5 (2,4% en peso) y se añadió fluoruro de hidrógeno mientras se agitaba la mezcla de reacción a 15-25°C. El efluente gas HCl formado en la reacción se condujo a un depurador de agua vía un condensador de "Hielo Seco" para controlar el transcurso de la reacción y para determinar

cuando había terminado la reacción. Había una reacción endotérmica lenta pero estable. Se añadieron 12 g de fluoruro de hidrógeno (0,6 moles) durante un periodo de aproximadamente seis horas. Al final de este tiempo, no se recogió HCl adicional en el depurador, que indica que todo el HF añadido había reaccionado. El material recuperado se lavó con agua para dar 160 g, que se analizó por cromatografía de gases. Había aproximadamente 62% de $\text{CF}_3\text{CHFOCHF}_2$ y aproximadamente el 38% de $\text{CF}_3\text{CHClOCHF}_2$ (es decir, material de partida no reaccionado) con cuatro componentes minoritarios todos a 0,05% o menos. Los moles de $\text{CF}_3\text{CHClOCHF}_2$ calculados de la cromatografía de gases fueron 0,59 moles. Esto representa una conversión de 67% y un rendimiento de 88% basado en el material de partida reaccionado. La relación de HF a $\text{CF}_3\text{CHClOCHF}_2$ en este ejemplo fue 0,6:1, dando una conversión del 67% y un rendimiento del 88%, que es definitivamente superior a la conversión y rendimiento indicados en la patente de EE.UU. N° 5.026.924, donde una relación de 0,5:1 de HF a $\text{CF}_3\text{CHClOCHF}_2$ dio una conversión de 15% y un rendimiento de 48%.

Ejemplo 2

Se mezclaron 239 g de $\text{CF}_3\text{CHClOCHF}_2$ (1,30 moles) con 6 g de SbF_5 (2,5% en peso) y se añadió fluoruro de hidrógeno anhidro a 15-20 °C. El efluente de la reacción fue conducido a un depurador de agua vía un condensador de "Hielo Seco" para recoger y valorar el HCl formado en la reacción. La reacción fue lenta, estable y endotérmica. Después de que se hubieran desprendido 1,03 moles de HCl de la reacción (cuando se determina por la valoración del depurador de agua usando NaOH patrón), acabó la reacción. Se lavó la mezcla de reacción con agua de hielo para dar 203 g. Esto se analizó por cromatografía de gases y se demostró que era 76% de $\text{CF}_3\text{CHFOCHF}_2$ y 23% de material de partida no reaccionado ($\text{CF}_3\text{CHClOCHF}_2$). La conversión calculada a partir del cromatograma de gases fue 80,5% y el rendimiento 87,8% basado en el material de partida reaccionado. Por lo tanto, la relación de HF a $\text{CF}_3\text{CHClOCHF}_2$ en este ejemplo fue 0,79:1, dando una conversión de 80,5% y rendimiento del 87,8%. Por comparación, la patente de EE.UU. N° 5.026.924 usó una relación 1:1 de HF a $\text{CF}_3\text{CHClOCHF}_2$ que dio una conversión del 18% y un rendimiento del 61%.

Ejemplo 3 (Ejemplo comparativo.)

Se mezclaron 156 g de $\text{CF}_3\text{CHClOCHF}_2$ (0,85 moles) con 3,9 g de SbF_5 (2,5% en peso) y se añadió fluoruro de hidrógeno anhidro a 0-30°C. El efluente de la reacción se condujo a un depurador de agua mediante un condensador de "Hielo seco" para recoger y valorar el HCl formado en la reacción. La reacción fue lenta, estable y endotérmica. Después de que se hubieran valorado 0,5 moles de HCl en el depurador, terminó la reacción. El producto pesó 140 g. Hubo muy poco ácido residual en el producto cuando se determinó por valoración con base patrón. Se analizó el producto por cromatografía de gases y se demostró que era 52% de $\text{CF}_3\text{CHFOCHF}_2$ y 48% de material de partida no reaccionado ($\text{CF}_3\text{CHClOCHF}_2$). La conversión calculada a partir del cromatograma fue 57% y el rendimiento fue 89,3%. La relación de HF a $\text{CF}_3\text{CHClOCHF}_2$ en este ejemplo fue 0,59:1, dando una conversión de 57% y un rendimiento de 89,3%. Estos resultados son superiores a los indicados en la patente de EE.UU. N° 5.026.924, donde una relación 0,5:1 de HF a $\text{CF}_3\text{CHClOCHF}_2$ dio una conversión de 15% y un rendimiento de 48%.

Ejemplo 4

Se mezclaron 116 g de $\text{CF}_3\text{CHClOCHF}_2$ (0,63 moles) con 2,9 g de SbF_5 (2,5% en peso) y fluoruro de hidrógeno anhidro a 15-20°C. El efluente de la reacción fue conducido a un depurador de agua vía un condensador de "Hielo Seco" para recoger y valorar el HCl formado en la reacción. La reacción fue lenta, estable y endotérmica. Después de que se hubieran añadido 0,5 moles de fluoruro de hidrógeno y después de que terminara la reacción (como se demuestra porque no había desprendimiento adicional de HCl en el depurador), terminó la reacción. El producto de reacción pesó 107 g y fue el 74% de $\text{CF}_3\text{CHFOCHF}_2$ y el 25% de $\text{CF}_3\text{CHClOCHF}_2$ no reaccionado. La conversión fue el 77% y el rendimiento fue casi cuantitativo a 97,6% basado en la cantidad de material de partida reaccionado. La relación de HF a $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{ClOCHF}_2$ usada fue 0,79:1. En este ejemplo, una relación 0,79:1 de HF a $\text{CF}_3\text{CHClOCHF}_2$ dio una conversión del 77% y un rendimiento casi cuantitativo de 97,6%. La patente de EE.UU. N° 5.026.924 usó una relación 1:1 de agentes reaccionantes que dieron una conversión menor del 18% y un rendimiento menor del 61%.

Ejemplo 5

Se mezclaron 184 g de $\text{CF}_3\text{CHClOCHF}_2$ (1 mol) con 4,6 g de SbF_5 (2,5% en peso) y se añadió fluoruro de hidrógeno anhidro a 15-20°C. El efluente de la reacción fue conducido a un depurador de agua mediante un condensador de "Hielo Seco" para recoger y valorar el HCl formado en la reacción. La reacción fue lenta, estable y endotérmica. Después de que se hubieran recogido 0,79 moles de ácido en el depurador, terminó la reacción. Se lavó el producto de reacción bruto con agua para dar 157 g, que fue el 84% de $\text{CF}_3\text{CHFOCHF}_2$ y el 15% de $\text{CF}_3\text{CHClOCHF}_2$ cuando se determinó por cromatografía de gases. La conversión fue del 87,2%, el rendimiento fue del 90% y la relación de HF a $\text{CF}_3\text{CHClOCHF}_2$ usada en este ejemplo fue 0,79:1. La patente de EE.UU. 5.026.924 dio una conversión de 18% y un rendimiento de 61% usando una relación de HF a $\text{CF}_3\text{CHClOCHF}_2$ de 1:1.

Ejemplo 6

Se mezclaron 147 g de $\text{CF}_3\text{CHClOCHF}_2$ (0,8 moles) con 1,5 g de SbF_5 (1,0% en peso, que es una proporción menor que las cantidades usadas en los cinco ejemplos previos) y se añadió fluoruro de hidrógeno anhidro a 15-20°C. El

efluente de la reacción se condujo a un depurador de agua mediante un condensador de "Hielo seco" para recoger y valorar el HCl formado en la reacción. La reacción fue lenta, estable y endotérmica. Después de que se hubieran recogido 0,64 moles de ácido en el depurador, terminó la reacción. Se lavó el producto bruto de reacción con agua y se encontró que contenía 0,15 moles de ácido. El producto orgánico recogido fue 135 g y contenía 85,5% de $\text{CF}_3\text{CHFOCHF}_2$ y 13,7% de $\text{CF}_3\text{CHClOCHF}_2$ cuando se determina por cromatografía de gases con seis componentes minoritarios todos al 0,2% o menos. La conversión fue del 87,5%, el rendimiento fue del 98,1 % y la relación de HF a $\text{CF}_3\text{CHClOCHF}_2$ usada en este ejemplo fue aproximadamente 0,99:1. La patente de EE.UU. 5.026.924 dio una conversión menor del 18% un rendimiento menor del 61% usando una relación ligeramente mayor de HF a $\text{CF}_3\text{CHClOCHF}_2$ de 1:1.

10 Ejemplo 7

Se mezclaron 184 g de $\text{CF}_3\text{CHClOCHF}_2$ (1,0 mol) con 3,9 g de SbF_5 (2,1% en peso) y fluoruro de hidrógeno anhidro a 15-20°C. El efluente de la reacción se condujo a un depurador de agua mediante un condensador de "Hielo seco" para recoger y valorar el HCl formado en la reacción. La reacción fue lenta, estable y endotérmica. Después de que se hubieran recogido 0,65 moles de ácido en el depurador, terminó la reacción. Se lavó el producto bruto de reacción con agua y se encontró que contenía el 0,05 moles de ácido. El producto orgánico recogido fue 147 g y contenía 60% de $\text{CF}_3\text{CHFOCHF}_2$ y el 40% de $\text{CF}_3\text{CHClOCHF}_2$ cuando se determina por cromatografía de gases. La conversión fue del 68%, el rendimiento fue del 77% y la relación de HF a $\text{CF}_3\text{CHClOCHF}_2$ usada en este ejemplo fue aproximadamente 0,7:1. Estos resultados son superiores a los indicados en la Patente N° 5.026.924, donde una relación 0,5:1 de HF a $\text{CF}_3\text{CHClOCHF}_2$ dio una conversión del 15% y un rendimiento del 48%.

20 Ejemplo 8

Se mezclaron 184 g de $\text{CF}_3\text{CHClOCHF}_2$ (1,0 mol) con 4 g de SbF_5 (2,2% en peso) y se añadió fluoruro de hidrógeno anhidro a 15-20°C. El efluente de la reacción fue conducido a un depurador de agua mediante un condensador de "hielo seco" para recoger y valorar el HCl formado en la reacción. La reacción fue lenta, estable y endotérmica. Después de que se hubieran recogido 0,89 moles de ácido en el depurador, terminó la reacción. Se lavó un producto bruto de reacción con agua y se encontró que contenía 0,08 moles de ácido. El producto orgánico recogido fueron 142 g y contenía 82% de $\text{CF}_3\text{CHFOCHF}_2$ y 17% de $\text{CF}_3\text{CHClOCHF}_2$ cuando se determina por cromatografía de gases. La conversión fue del 87%, el rendimiento fue de 80% y la relación de HF a $\text{CF}_3\text{CHClOCHF}_2$ usada en este ejemplo fue aproximadamente 0,97:1. La Patente de EE.UU. 5.026.924 dio una conversión menor del 18% y un rendimiento menor del 61% usando una relación 1:1 de HF a $\text{CF}_3\text{CHClOCHF}_2$.

30 Ejemplo 9

Se mezclaron 184 g de $\text{CF}_3\text{CHClOCHF}_2$ (1,0 mol) con 1,84 g de SbF_5 (1% en peso) y se añadió fluoruro de hidrógeno anhidro a 15-20 °C. El efluente de la reacción fue conducido a un depurador de agua mediante un condensador de "Hielo seco" para recoger y valorar el HCl formado en la reacción. La reacción fue lenta, estable y endotérmica. Después de que se hubieran recogido 0,8 moles de ácido en el depurador, terminó la reacción. Se lavó el producto de reacción bruto con agua y se encontró que contenía 0,05 moles de ácido. El producto orgánico recogido fueron 145 g y contenían 60% de $\text{CF}_3\text{CHFOCHF}_2$ y 40% de $\text{CF}_3\text{CHClOCHF}_2$ cuando se determina por cromatografía de gases. La conversión fue del 68,5%, el rendimiento fue del 76% y la relación de HF a $\text{CF}_3\text{CHClOCHF}_2$ usada en este ejemplo fue aproximadamente 0,85:1. La Patente de EE.UU. 5.026.924 dio una conversión menor del 18% y un rendimiento menor del 61% usando una relación 1:1 de HF a $\text{CF}_3\text{CHClOCHF}_2$.

40 Ejemplo 10

Se mezclaron 184 g de $\text{CF}_3\text{CHClOCHF}_2$ (1,0 mol) con 2,76 g de SbF_5 (1,5% en peso) y se añadió fluoruro de hidrógeno anhidro a 15-20°C. El efluente de la reacción fue conducido a un depurador de agua vía un condensador de "Hielo seco" para recoger y valorar el HCl formado en la reacción. La reacción fue lenta, estable y endotérmica. Después de que se hubieran recogido 0,91 moles de ácido en el depurador, terminó la reacción. Se lavó el producto bruto de reacción con agua y se encontró que contenía 0,05 moles de ácido. El producto orgánico recogido fueron 143 g y contenía 75% de $\text{CF}_3\text{CHFOCHF}_2$ y 25% de $\text{CF}_3\text{CHClOCHF}_2$ cuando se determina por cromatografía de gases. La conversión fue del 80,6%, el rendimiento fue del 79% y la relación de HF a $\text{CF}_3\text{CHClOCHF}_2$ usada en este ejemplo fue aproximadamente 0,96:1. La Patente de EE.UU. 5.026.924 dio una conversión menor del 18% y un rendimiento menor del 61% usando una relación 1:1 de HF a $\text{CF}_3\text{CHClOCHF}_2$.

50 Ejemplo 11

Se mezclaron 184 g de $\text{CF}_3\text{CHClOCHF}_2$ (1,0 mol) con 2,76 g de SbF_5 (1,5% en peso) y se añadió fluoruro de hidrógeno anhidro a 15-20 °C. El efluente de la reacción fue conducido a un depurador de agua vía un condensador de "Hielo seco" para recoger y valorar el HCl formado en la reacción. La reacción fue lenta, estable y endotérmica. Después de que se hubieran recogido 0,9 moles de ácido en el depurador, terminó la reacción. Se lavó el producto bruto de reacción con agua y se encontró que contenía 0,06 moles de ácido. El producto orgánico recogido fueron 148 g y contenía el 73% de $\text{CF}_3\text{CHFOCHF}_2$ y 27% de $\text{CF}_3\text{CHClOCHF}_2$ cuando se determina por cromatografía de gases. La conversión fue del 78%, el rendimiento fue del 82% y la relación de HF a $\text{CF}_3\text{CHClOCHF}_2$ usada en este ejemplo fue aproximadamente 0,96:1. La Patente de EE.UU. 5.026.924 dio una conversión menor del 18% y un

rendimiento menor que el 61% usando una relación 1:1 de HF a $\text{CF}_3\text{CHClOCHF}_2$.

Ejemplo 12

5 Se mezclaron 184 g de $\text{CF}_3\text{CHClOCBF}_2$ (1,0 mol) con 2,76 g de SbF_5 (1,5% en peso) y se añadió fluoruro de hidrógeno anhidro a 15-20 °C. El efluente de la reacción fue conducido a un depurador de agua vía un condensador de "Hielo seco" para recoger y valorar el HCl formado en la reacción. La reacción fue lenta, estable y endotérmica.

10 Después de que se hubieran recogido 0,94 moles de ácido en el depurador, terminó la reacción. Se lavó el producto bruto de reacción con agua y se encontró que contenía 0,05 moles de ácido. El producto orgánico recogido fueron 140 g y contenían el 62% de $\text{CF}_3\text{CHFOCHF}_2$ y el 37% de $\text{CF}_3\text{CHClOCHF}_2$ cuando se determina por cromatografía de gases. La conversión fue del 72%, el rendimiento fue del 72% y la relación de HF a $\text{CF}_3\text{CHClOCHF}_2$ usada en este ejemplo fue aproximadamente 0,99:1. La Patente de EE.UU. 5.026.924 dio una conversión menor del 18% y un rendimiento menor del 61% usando una relación 1:1 de HF a $\text{CF}_3\text{CHClOCHF}_2$.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para preparar $\text{CF}_3\text{CHFOCF}_2\text{H}$ haciendo reaccionar una mezcla que comprende $\text{CF}_3\text{CHClOCHF}_2$, pentafluoruro de antimonio y 0,7-1,5 moles de fluoruro de hidrógeno por mol de $\text{CF}_3\text{CHClOCHF}_2$.
- 5 2. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que se añaden 0,7-1,1 moles de fluoruro de hidrógeno por mol de $\text{CF}_3\text{CHClOCHF}_2$ cargado en el recipiente de reacción.
3. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que la temperatura de la reacción está en el intervalo de -10°C a 30°C .
4. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que la temperatura de la reacción está en el intervalo de -7°C a 18°C .
- 10 5. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que la mezcla está formada por:
- a) combinación de $\text{CF}_3\text{CHClOCHF}_2$ con pentafluoruro de antimonio y
- b) adición de fluoruro de hidrógeno a dicho $\text{CF}_3\text{CHClOCHF}_2$ combinado y pentafluoruro de antimonio mientras se agita.
6. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que el rendimiento de $\text{CF}_3\text{CHFOCF}_2\text{H}$ es el 60% o mayor.
- 15 7. Un procedimiento según la reivindicación 6, en el que la conversión de la reacción es 60% o mayor.
8. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que la cantidad de pentafluoruro de antimonio está en el intervalo de 0,1 a 10 por ciento en peso respecto al peso de $\text{CF}_3\text{CHClOCHF}_2$.
9. Un procedimiento según la reivindicación 8, en el que la cantidad molar de fluoruro de hidrógeno añadida por mol de $\text{CF}_3\text{CHClOCHF}_2$ está en el intervalo 0,7-1,1:1 y la cantidad de pentafluoruro de antimonio está en el intervalo de 2 a 2,5% en peso respecto al peso de $\text{CF}_3\text{CHClOCHF}_2$.
- 20 10. Un procedimiento según la reivindicación 8, en el que $\text{CF}_3\text{CHFOCF}_2\text{H}$ está separado de la mezcla de reacción.
11. Un procedimiento según la reivindicación 1, que comprende:
- a) formar una mezcla que comprende $\text{CF}_3\text{CHClOCHF}_2$, pentafluoruro de antimonio y fluoruro de hidrógeno y
- b) adicionar fluoruro de hidrógeno a la mezcla a una velocidad aproximadamente igual a o menor que la velocidad a la que reacciona el fluoruro de hidrógeno con el $\text{CF}_3\text{CHClOCHF}_2$ para formar $\text{CF}_3\text{CHFOCF}_2\text{H}$.
- 25 12. Un procedimiento según la reivindicación 11, en el que se añade el fluoruro de hidrógeno a una velocidad de 0,10 a 0,30 moles por hora por mol de $\text{CF}_3\text{CHClOCHF}_2$ cargado en el recipiente de reacción.
13. Un procedimiento según la reivindicación 12, en el que se añade fluoruro de hidrógeno a una velocidad de 0,15 a 0,25 moles por hora por mol de $\text{CF}_3\text{CHClOCHF}_2$ cargado en el recipiente de reacción.
- 30 14. Un procedimiento según la reivindicación 11, que proporciona tanto un rendimiento como una conversión de aproximadamente el 70%.