

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 600 037**

51 Int. Cl.:

C07C 9/08 (2006.01)

C07C 211/15 (2006.01)

C07C 209/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.01.2012 PCT/EP2012/050280**

87 Fecha y número de publicación internacional: **19.07.2012 WO12095403**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.01.2012 E 12701082 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.07.2016 EP 2663539**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de 2,2-difluoroetilamina a partir de 2,2-difluoro-1-cloroetano y amoniaco**

30 Prioridad:

13.01.2011 EP 11150885
02.02.2011 US 201161438679 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
06.02.2017

73 Titular/es:

BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH
(100.0%)
Alfred-Nobel-Strasse 10
40789 Monheim, DE

72 Inventor/es:

LUI, NORBERT;
WARSITZ, RAFAEL;
FUNKE, CHRISTIAN y
SEVERINS, CHRISTIAN

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 600 037 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 la preparación de 2,2-difluoroetilamina a partir de 2,2-difluoro-1-cloroetano y amoniaco

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de 2,2-difluoroetilamina, partiendo de 2,2-difluoro-1-cloroetano y amoniaco.

5 La 2,2-difluoroetilamina es un compuesto intermedio de importancia en la preparación de principios activos. La preparación de 2,2-difluoroetilamina (y también de tetrafluoroetilamina) usando un compuesto de halo-2,2-difluoroetano, a saber, bromo-2,2-difluoroetano, fue descrita por vez primera en 1904 por Swarts en un artículo con el título "Über einige fluorhaltige Alkylamine" [Sobre algunas alquilaminas fluoradas] (Chem. Zentralblatt, volumen 75, 1904, páginas 944-945). Swarts usa 1-bromo-2,2-difluoroetano y lo calienta durante 3 días en un tubo con 2 mol de amoniaco alcohólico a 125 - 145 °C. Swarts describe la conversión completa del compuesto de partida en los 10 compuestos difluoroetilamina y tetrafluoroetilamina. Es evidente a partir del artículo que 2,2-difluoroetilamina no se prepara de forma selectiva, ya que la reacción produce igualmente tetrafluoroetilamina, que se tiene que eliminar. Ambos productos se aislaron mediante destilación fraccionada o por su conversión en clorhidratos u oxalatos.

Más de 50 años después, de hecho en 1956, Dickey y col. en Industrial and Engineering Chemistry 1956, n° 2, 209-213, publicaron un procedimiento para la preparación de 2,2-difluoroetilamina que parte de 2,2-difluoro-1-cloroetano e hidróxido de amonio al 28 % de concentración, es decir, solución de amoniaco acuosa al 28 % de concentración. Los reactantes se hacen reaccionar en un autoclave (autoclave basculante). La mezcla de reacción se calienta a 15 temperaturas de 135 °C a 140 °C durante 31 horas. Tras el final de la reacción se filtra la mezcla de reacción y se 20 elimina la amina de la mezcla de reacción por destilación. Sin embargo, debido a que aún hay una cantidad de amoniaco y algo de agua en el destilado la amina se seca sobre hidróxido de sodio y se destila de nuevo.

Los procedimientos publicados a partir de 1956 tienen las desventajas de que no son selectivos, necesitan mucho tiempo y tienen un rendimiento muy bajo. El amoniaco acuoso en combinación con los iones de cloruro y fluoruro presentes en la mezcla de reacción, y en combinación con las altas temperaturas usadas en las reacciones, es muy corrosivo y ataca los materiales metálicos. Los procedimientos son por tanto no adecuados para la preparación de la 2,2-difluoroetilamina deseada en cantidad suficiente con coste efectivo y uso ecológico de recursos (por ejemplo, 25 energía y materiales de partida).

Desde esa fecha no se han publicado más procedimientos que preparen 2,2-difluoroetilamina usando un compuesto de halo-2,2-difluoroetano, de forma particular 2,2-difluoro-1-cloroetano, y amoniaco.

La publicación de patente internacional WO2011/01224 (presentada como PCT/EP2010/004434) describió por vez 30 primera de nuevo un procedimiento para la preparación de 2,2-difluoroetilamina que parte de 2,2-difluoro-1-haloetano, preferiblemente 2,2-difluoro-1-cloroetano, y amoniaco. El procedimiento se lleva a cabo en presencia de un disolvente, y el disolvente no debe superar un contenido de agua del 15 % en volumen. El disolvente se usa en la reacción en una cantidad de 1 a 50 veces, dándose preferencia a una cantidad de 2 a 20 veces. Aunque el procedimiento descrito en la solicitud de patente presenta distintas ventajas frente a los procedimientos descritos en 35 1904 y 1956, este procedimiento se encuentra en necesidad de mejora en particular en lo que respecta al uso ecológico de recursos.

Basándose en los procedimientos publicados y no publicados para la preparación de 2,2-difluoroetilamina, el problema ahora confrontado es el desarrollo de un procedimiento que parta de 2,2-difluoro-1-cloroetano y amoniaco y que evite las desventajas identificadas anteriormente.

40 Se ha encontrado de forma sorprendente que 2,2-difluoro-1-cloroetano y amoniaco (NH₃) experimentan reacción selectiva dando 2,2-difluoroetilamina incluso cuando no se encuentra presente disolvente. Igualmente se han encontrado procedimientos para llevar a cabo la reacción de forma continua o parcialmente en discontinuo. Un procedimiento en continuo o parcialmente en discontinuo es particularmente ventajoso en el contexto de la preparación industrial de 2,2-difluoroetilamina.

45 La invención proporciona de acuerdo con lo anterior un procedimiento para la preparación de 2,2-difluoroetilamina en forma pura, es decir, sin disolvente, que comprende hacer reaccionar 2,2-difluoro-1-cloroetano con amoniaco. La reacción puede tener lugar de forma opcional en presencia de un catalizador que acelere la reacción con amoniaco. El procedimiento puede comprender además una etapa de purificación.

La solicitud se refiere, de acuerdo con lo anterior, a un procedimiento para la preparación de 2,2-difluoroetilamina, 50 que comprende las siguientes etapas:

(I) mezclar 2,2-difluoro-1-cloroetano y amoniaco gaseoso, líquido o supercrítico en un recipiente de reacción estable a la presión, cerrado, a una presión en el intervalo de 1000 a 18000 kPa (10 a 180 bar); preferiblemente a una presión en el intervalo de 3000 kPa a 15500 kPa (30 bar a 155 bar);

(II) hacer reaccionar la mezcla de reacción a una temperatura de reacción en el intervalo de 80 °C a 200 °C; preferiblemente a una temperatura de reacción en el intervalo de 100 °C a 170 °C ; 55

(III) dejar reposar la mezcla de reacción y aislar la 2,2-difluoroetilamina.

En el procedimiento de acuerdo con la invención se omiten/no se usan disolventes.

En una realización [A] la solicitud se refiere a un procedimiento como se definió anteriormente en el que está presente adicionalmente un catalizador en la etapa (I). El catalizador se selecciona preferiblemente del grupo siguiente constituido por bromuros de metal alcalino, yoduros de metal alcalino, bromuro de amonio, yoduro de amonio, bromuros de tetraalquilamonio, yoduros de tetraalquilamonio, haluros de tetraalquifosfonio, haluros de tetraarilfosfonio, bromuro de tetraquis(dimetilamino)fosfonio, bromuro de tetraquis(dietilamino)fosfonio, bromuro de tetraquis(dipropilamino)fosfonio, cloruro de tetraquis(dipropilamino)fosfonio y bromuro de bis(dimetilamino)[(1,3-dimetilimidazolidin-2-iliden)amino]metililo. De forma particular catalizadores preferidos son bromuro de sodio, bromuro de potasio, yoduro de sodio, yoduro de potasio, bromuro de tetrabutilamonio o bromuro tetrafenilfosfonio; un catalizador especialmente preferido es yoduro de sodio o de potasio.

En una realización [B], la solicitud se refiere a un procedimiento como se definió anteriormente o como se describe en la realización [A] en el que la adición/suministro de 2,2-difluoro-1-cloroetano y amoniaco en la etapa (I) tiene lugar de forma continua y en la que se usa un mezclador estático para la mezcla.

En una realización [C] la solicitud se refiere a un procedimiento como se definió anteriormente o como se describe en la realización [A] o [B] que se lleva a cabo de forma completamente continua.

En una realización [D], la solicitud se refiere a un procedimiento como se define en la realización [C] en el que se hace uso como recipiente de reacción de un reactor de flujo acondicionable térmicamente que comprende al menos dos zonas, comprendiendo la primera zona un mezclador estático, y la etapa (I) tiene lugar en esta primera zona y la etapa (II) tiene lugar en la segunda zona (zona de reacción). El reactor de flujo comprende preferiblemente una zona adicional al final de la zona de reacción o subsiguiente a la zona de reacción, en la que se reduce la presión de reacción.

En una realización [E], la solicitud se refiere a un procedimiento como se define en la realización [D] en el que el tiempo de residencia del 2,2-difluoro-1-cloroetano y amoniaco en la segunda zona, es decir la zona de reacción, se encuentra en el intervalo de aproximadamente 20 segundos a aproximadamente 400 minutos; preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 400 minutos; muy preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 15 minutos a aproximadamente 45 minutos.

En una realización [F], la solicitud se refiere a un procedimiento como se describe en la realización [D] o [E] donde están presentes instrumentos de medida o sondas de medida en el reactor de flujo, preferiblemente en la zona de reacción.

En el procedimiento de la invención la relación molar de 2,2-difluoro-1-cloroetano a amoniaco usada se encuentra en el intervalo de aproximadamente 6:1 a aproximadamente 1:200, preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 4:1 a aproximadamente 1:150, más preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:100.

El amoniaco (NH₃) usado en el procedimiento de la invención se puede añadir al 2,2-difluoro-1-cloroetano en estado gaseoso, líquido (es decir como gas NH₃ condensado) o estado supercrítico (es decir, por encima de su temperatura crítica y por encima de su presión crítica). La adición de NH₃ en la etapa (II) tiene lugar preferiblemente en estado gaseoso o líquido.

Catalizadores adecuados para uso en el procedimiento de la invención son todos los que aceleran la reacción con amoniaco. También se pueden concebir mezclas de catalizadores adecuados. Catalizadores adecuados de acuerdo con la invención son más particularmente bromuros y yoduros de metal alcalino (por ejemplo, yoduro de sodio, yoduro de potasio, bromuro de potasio), bromuro de amonio y yoduro de amonio; bromuros y yoduros de tetraalquil- y tetraarilfosfonio (por ejemplo, yoduro de tetraetilamonio); ciertos haluros de fosfonio, tales como haluros de tetraalquil- y tetraarilfosfonio (por ejemplo, bromuro de hexadeciltributifosfonio, bromuro de esteariltributifosfonio, bromuro de tetrabutifosfonio, bromuro de tetraoctilfosfonio, cloruro de tetrafenilfosfonio y bromuro de tetrafenilfosfonio), bromuro de tetraquis(dimetilamino)fosfonio, bromuro de tetraquis(dietilamino)fosfonio, cloruro de tetraquis(dipropilamino)fosfonio y cloruro o bromuro de tetraquis(dipropilamino)fosfonio; y también bromuro de bis(dimetilamino)[(1,3-dimetilimidazolidin-2-iliden)amino]metililo.

Catalizadores preferidos son bromuro de sodio, bromuro de potasio, yoduro de sodio, yoduro de potasio, bromuro de tetrabutilamonio o bromuro de tetrafenilfosfonio, dándose particular preferencia a yoduro de sodio o de potasio.

El catalizador también se puede generar *in situ*. Como por ejemplo por medio de una reacción de HBr o HI con amoniaco. Adicionalmente el catalizador se puede generar también *in-situ* mediante adición de bromuros o yoduros de alquilo altamente reactivos (por ejemplo, bromuro o yoduro de metilo o etilo).

En el procedimiento de la invención el catalizador, en caso de estar presente, se usa en una concentración de aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 25 % en peso basado en el 2,2-difluoro-1-cloroetano usado. En

principio son posibles mayores concentraciones. El catalizador se usa preferiblemente en una concentración de aproximadamente el 0,2 % a aproximadamente el 25 % en peso, más preferiblemente de aproximadamente el 0,4 % a aproximadamente el 20 % en peso, muy preferiblemente de aproximadamente el 0,5 % a aproximadamente el 15 % en peso. De forma alternativa el catalizador se puede usar con preferencia en una concentración de aproximadamente el 0,05 % a aproximadamente el 3 % en peso, de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 10 % en peso o de aproximadamente el 0,5 % a aproximadamente el 10 % en peso.

La reacción se lleva a cabo en principio a presión en un recipiente de reacción estable a la presión, cerrado (por ejemplo, autoclave, reactor de flujo o reactor de tubo). La presión durante la reacción es dependiente de la cantidad de 2,2-difluoro-1-cloroetano, de la cantidad de amoníaco usada, de la temperatura de reacción y, en caso de usarse bombas para cargar el recipiente de reacción, de la presión de transporte de las bombas. Si se desea un aumento de presión, entonces en el caso del procedimiento en discontinuo, además de aumentar la temperatura de reacción se puede conseguir un aumento adicional de presión mediante la introducción de un gas inerte, tal como nitrógeno o argón, por ejemplo. En el procedimiento en continuo la presión se puede cambiar mediante el rendimiento de la bomba.

La mezcla de los dos reactantes se realiza a una presión que debe estar situada en el intervalo de aproximadamente 1000 a aproximadamente 18000 kPa (de 10 a aproximadamente 180 bar), preferiblemente en el intervalo de 3000 a 15500 kPa (de 30 a 155 bar), siendo variable la temperatura a la que los reactantes se mezclan y estando situada habitualmente en el intervalo de temperatura ambiente (aproximadamente 20 °C) a aproximadamente 180 °C. La reacción de acuerdo con la invención se puede llevar a cabo dentro de un amplio intervalo de temperatura (por ejemplo, en el intervalo de aproximadamente 80 °C a aproximadamente 200 °C). La reacción se lleva a cabo preferiblemente en un intervalo de temperatura de aproximadamente 100 °C a aproximadamente 170 °C.

Los inventores han determinado que como consecuencia de la operación en masa, es decir, sin adición de un disolvente, el recipiente de reacción usado (en este caso el autoclave o el reactor de flujo) se corroe solo muy poco, a pesar de la alta presión de reacción y a pesar de la temperatura de reacción relativamente alta, con la consecuencia de que el procedimiento se puede llevar a cabo a una escala industrial.

Los inventores han determinado igualmente que la 2,2-difluoroetilamina deseada se obtiene con el procedimiento de la invención, con buenos rendimientos, en tiempos de reacción cortos y con alta pureza, lo que significa que es por lo general innecesario un procesamiento extensivo del producto de reacción directo. Todo esto es sorprendente a la vista del hecho de que es conocido por M. Hudlicky, Chemistry of Organofluorine Compounds, 2ª edición, 1976, páginas 489-490 y de Houben Weyl, E 10b/2, páginas 92-98, que condiciones básicas favorecen la formación preferente de fluoruros de vinilideno que pueden formarse a partir de 2,2-difluorocloroetano con eliminación de HCl. También se sabe por J. Org. Chem. 2007, 72 (22) 8569 que la 2,2-difluoroetilamina es muy reactiva y puede experimentar además reacción en las condiciones de reacción de la invención.

El procedimiento de la invención se puede llevar a cabo tanto de forma completamente continua como completamente discontinua. Igualmente en el procedimiento de la invención llevado a cabo de forma discontinua, se pueden llevar a cabo ciertas etapas de reacción de forma continua. Se denominan a los procedimientos de este tipo como procedimientos "parcialmente en discontinuo".

Por procedimientos o etapas en continuo se entiende aquí aquellos en los que la alimentación de los reactantes al recipiente de reacción (por ejemplo, reactor de flujo) y la descarga de los productos del recipiente de reacción tiene lugar al mismo tiempo pero en localizaciones separadas. Los procedimientos o etapas en discontinuo se entiende aquí que son aquellos que tienen lugar en sucesión temporal –por ejemplo, alimentación de los reactantes a un recipiente de reacción, luego reacción de los reactantes, seguido de descarga de los productos del recipiente de reacción. El procedimiento en continuo es más particularmente adecuado para la preparación de grandes cantidades.

El tiempo de reacción para el procedimiento de la invención llevado a cabo parcial o complemente en discontinuo se encuentra en el intervalo de aproximadamente 0,5 horas a aproximadamente 16 horas. En principio es posible un tiempo de reacción más prolongado.

Se prefiere llevar a cabo la adición y la mezcla de la etapa (I) en el procedimiento de la invención de forma continua, usando un mezclador estático.

En el procedimiento de la invención llevado a cabo en continuo, la operación tiene lugar en un reactor de flujo. El reactor de flujo es preferiblemente acondicionable térmicamente. Un reactor de flujo adecuado de acuerdo con la invención comprende al menos dos zonas, de las cuales al menos una de las zonas es acondicionable térmicamente. En la primera zona, los reactantes, a saber 2,2-difluoro-1-cloroetano y NH₃, se mezclan. Si se usa un catalizador en la reacción de acuerdo con la invención entonces se puede introducir en el recipiente de reacción junto con uno de los reactantes, más particularmente 2,2-difluoro-1-cloroetano. De forma ventajosa hay un mezclador estático instalado en la primera zona. La segunda zona, térmicamente acondicionable, denominada como la zona de residencia o zona de reacción, es donde la reacción tiene lugar. Al final de la zona de reacción se reduce la presión de reacción, provocando que NH₃ disuelto experimente evaporación parcial o completa. Mediante la

reducción de presión las sales orgánicas y/o inorgánicas que se han formado durante la reacción experimentan cristalización parcial o completa. La 2,2-difluoroetilamina líquida se puede recoger y reunir luego.

5 Los tiempos de residencia deseados en la zona de residencia o zona de reacción y las conversiones de reacción que se tienen que conseguir son dependientes en primer lugar de la velocidad de introducción de todos los reactantes, incluyendo cualquier catalizador presente (mezcla de reacción), y del caudal de la mezcla de reacción a través de la sección de residencia (longitud de la zona de reacción). La regla general es que el valor del tiempo de residencia depende de la temperatura de reacción: cuanto mayor sea la temperatura de reacción, menor tiene que ser el tiempo de residencia. Generalmente hablando, los tiempos de residencia de la mezcla de reacción en la zona de reacción se encuentran en el intervalo de aproximadamente 20 segundos (s) a aproximadamente 400 minutos (min), preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 1 min a aproximadamente 400 min, muy preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 15 min a aproximadamente 45 min.

Se tiene que tener en cuenta el suministrar la mezcla de reacción con NH_3 en toda la sección de residencia o a lo largo de la parte de la sección de residencia.

15 El tiempo de residencia de la mezcla de reacción en la zona de reacción se controla normalmente con el caudal a través de la zona de reacción y con el volumen de la zona de reacción. Es ventajoso que el curso de la reacción se controle usando instrumentos de medida, tales como, por ejemplo, termómetros, viscosímetros, termoconductivímetros o refractómetros, o instrumentos o sondas para la medida de espectros infrarrojos y/o de infrarrojo cercano. Los instrumentos de medida deben ser por supuesto adecuados para los medios de flujo, y pueden estar integrados en el reactor de flujo.

20 Los mezcladores estáticos son por lo general tubos o canales con elementos internos fijos que usan la energía de flujo para llevar a cabo la mezcla de corrientes de producto fluido. Una unidad de transporte (por ejemplo, una bomba) fuerza el líquido, por ejemplo, a través del tubo provisto con elementos internos de mezclador fijados (es decir, estáticos). Aquí, la corriente de producto fluido que sigue el eje del flujo principal se divide en corrientes de componente, que luego, en función de la naturaleza de los elementos internos, se arremolinan unos con otros y se mezclan.

25 En comparación con mezcladores que contienen elementos de agitación en movimiento, los mezcladores estáticos tienen un volumen de cámara frecuentemente más pequeño y un consumo de energía muy bajo. Los mezcladores estáticos son sistemas cerrados que no requieren ni mantenimiento ni inertización. Con mezcladores estáticos es la energía de flujo de las corrientes de producto fluido lo que se aprovecha, mientras que con mezcladores dinámicos (por ejemplo, agitadores) la mezcla u homogenización de la corriente de producto fluido que se va a mezclar se consigue por medio de elementos en movimiento.

30 Se da una recopilación de diversos tipos de mezclador estático del tipo usado en ingeniería de procesos convencional, por ejemplo, en el artículo "Statische Mischer und ihre Anwendungen" [Mezcladores estáticos y sus aplicaciones] de M. H. Pahland E. Muschelknautz, en Chem.-Ing.-Techn. 52 (1980) n°. 4, páginas 285-291. Ese artículo y los mezcladores estáticos ahí descritos se incorporan como referencia al presente documento. Se describen mezcladores estáticos en el documento US 4.062.524 B, por ejemplo, y se encuentran comercialmente disponibles con el nombre comercial de mezcladores "Sulzer SMX[®]". Los mezcladores anteriormente citados se componen de dos o más rejillas que son perpendiculares entre sí y se componen de bandas paralelas que están conectadas entre sí en sus intersecciones y están fijadas a un ángulo respecto a la dirección de flujo principal de las corrientes de producto fluido que se van a mezclar, de modo que dividen las corrientes de producto en corrientes de componente y las mezclan como se describe anteriormente. Debido a que la mezcla tiene lugar solo a lo largo de una dirección preferencial transversal a la dirección de flujo principal, es necesario para una pluralidad de elementos internos del mezclador que estén girados en 90° unos respecto a otros, estando dispuestos unos tras otros.

45 Después de que la reacción ha tenido lugar en el procedimiento en continuo, parcialmente en discontinuo o en discontinuo, la mezcla de reacción se procesa preferiblemente y se aísla la 2,2-difluoroetilamina deseada y, en caso de necesidad, se purifica. De acuerdo con lo anterior, la etapa (III) del procedimiento de la invención comprende dejar reposar la mezcla, es decir, provocar que la presión que quede se relaje en el recipiente de reacción, y eliminar el catalizador, en caso de estar presente, y las sales orgánicas y/o inorgánicas formadas durante la reacción. El aislamiento se efectúa de forma ventajosa mediante filtración de la mezcla de reacción y destilación fraccionada de la 2,2-difluoroetilamina.

Mediante la variación de la presión de reacción es posible llevar a cabo la cristalización aproximadamente parcial o completa de sales orgánicas y/o inorgánicas que se han formado durante la reacción, siendo un ejemplo el cloruro de amonio. El reposo produce la eliminación parcial o completa de amoniaco que no se ha consumido y se encuentra aún en solución.

55 El aislamiento de 2,2-difluoroetilamina tiene lugar mediante procedimientos conocidos, de forma específica extracción, destilación (fraccionada), cromatografía –pudiendo combinarse los procedimientos. El aislamiento o purificación de una sal de 2,2-difluoroetilamina, tal como sales de ácidos orgánicos o inorgánicos (por ejemplo, clorhidratos o acetatos), por ejemplo, se acompaña preferiblemente de cristalización. Ejemplos de sales de 2,2-

difluoroetilamina incluyen el clorhidrato de 2,2-difluoroetilamina y acetato de 2,2-difluoroetilamina. Se pueden purificar sales solubles en agua mediante extracción de las soluciones acuosas. La amina se puede liberar luego finalmente de sus sales mediante reacción con bases orgánicas o inorgánicas. Son bases preferidas NaHCO_3 , Na_2CO_3 o NaOH .

5 La presente invención se ilustra usando los ejemplos siguientes, pero la invención no se restringe a estos ejemplos.

Ejemplos de preparación para la reacción de 2,2-difluoro-1-cloroetano y amoníaco:



Ejemplo 1 – procedimiento en discontinuo

10 Se carga una cantidad de 215 g (2,10 mol) de 2,2-difluoro-1-cloroetano y 2,38 g de bromuro de potasio en un autoclave y se mezcla con 136 g de amoníaco (anhidro). La relación molar de 2,2-difluoro-1-cloroetano a amoníaco es de 1:4. La mezcla de reacción se calienta hasta 140-145 °C y se agita a esta temperatura durante 9 horas. En el curso de la reacción la presión cae de aproximadamente 5000 kPa a aproximadamente 3500 kPa (de 50 bar a aproximadamente 35 bar). La mezcla de reacción se enfría hasta 0 °C y se deja reposar durante el curso de 1 hora.

15 Se mezcla con 400 g de N-metilpirrolidona (NMP) y agua hasta que todas las sales se encuentran en solución. De acuerdo con el análisis por CG cuantitativo (patrón externo), se obtiene un rendimiento químico de 59 % de 2,2-difluoroetilamina, basado en el 2,2-difluoro-1-cloroetano introducido.

RMN ^1H (CDCl_3): 5,5 - 5,9 (m, 1H), 2,94 - 3,1 (m, 2 H), 1,26 (m a, NH_2)

Ejemplo 2 – Procedimiento en continuo que usa un reactor de flujo

20 Se introduce una cantidad de 2,2-difluoro-1-cloroetano (98 % de producto) en un recipiente 1. El recipiente 1 está conectado a una bomba de alta presión. Se conectó una botella de gas amoníaco con NH_3 anhidro como recipiente 2 a otra bomba de alta presión. Se conectaron los dos recipientes mediante una sección de acondicionamiento térmico preliminar (temperatura ambiente) con un mezclador estático que presenta un volumen de 10 ml (zona de mezcla), y conectado con el conducto de salida de esta sección estaba un elemento de residencia acondicionable térmicamente con un volumen de 57,2 cm^3 (zona de reacción) y una relación de área de superficie a volumen de

25 18 cm^2/cm^3 (a 155 °C). Montado a la salida de la sección de residencia se encontraba una válvula Kämmer regulada neumáticamente. La válvula Kämmer permitía que la presión en el reactor se mantuviese a 15500 kPa (155 bar) constante y al mismo tiempo se deja reposar en el separador de fases aguas abajo. Se bombearon desde el recipiente 1, 2,2-difluoro-1-cloroetano, con un caudal volumétrico de 0,16 ml/min, y, desde el recipiente 2, amoníaco,

30 con un caudal volumétrico de 1,28 ml/min, de forma continua a través del reactor. El tiempo de residencia de la mezcla de reacción en la zona de mezcla era de 7 minutos y el tiempo de residencia en la zona de reacción era de 40 minutos. La reacción se controló mediante HPLC.

Aguas abajo de la válvula Kämmer se dejó reposar la corriente de producto en un separador de fases donde el NH_4Cl formado con la reacción experimentó cristalización. Tras la separación de fases y filtración se recogió 2,2-difluoroetilamina. Después de un análisis por cromatografía de gases cuantitativo (patrón externo) se obtuvo 2,2-difluoroetilamina con un rendimiento químico del 60-70 % con respecto al 2,2-difluoro-1-cloroetano usado.

35

RMN ^1H (CDCl_3): 5,5 - 5,9 (m, 1H), 2,94 - 3,1 (m, 2 H), 1,26 (m a, NH_2)

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de 2,2-difluoroetilamina, que comprende las siguientes etapas:
 - (I) mezclar 2,2-difluoro-1-cloroetano y amoniaco gaseoso, líquido o supercrítico en un recipiente de reacción estable a la presión y cerrado, a una presión en el intervalo de 1000 a 18000 kPa;
 - (II) hacer reaccionar la mezcla de reacción a una temperatura de reacción en el intervalo de 80 °C a 200 °C;
 - (III) dejar reposar la mezcla de reacción y separar 2,2-difluoroetilamina, no usándose en el presente procedimiento ningún disolvente.
2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que está adicionalmente presente un catalizador en la etapa (I), seleccionado del grupo constituido por bromuros de metal alcalino, yoduros de metal alcalino, bromuro de amonio, yoduro de amonio, bromuros de tetraalquilamonio, yoduros de tetraalquilamonio, haluros de tetraalquifosfonio, haluros de tetraarilfosfonio, bromuro de tetraquis(dimetilamino)fosfonio, bromuro de tetraquis(dietilamino)fosfonio, bromuro de tetraquis(dipropilamino)fosfonio, cloruro de tetraquis(dipropilamino)fosfonio y bromuro de bis(dimetilamino)[(1,3-dimetilimidazolidin-2-iliden)amino]metilio.
3. Procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en el que en la etapa (I) la adición de 2,2-difluoro-1-cloroetano y amoniaco tiene lugar de forma continua y para el mezclado se usa un mezclador estático.
4. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que se lleva a cabo de forma completamente continua.
5. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4, que usa como recipiente de reacción un reactor de flujo acondicionable térmicamente que comprende al menos dos zonas, comprendiendo la primera zona un mezclador estático, y la etapa (I) tiene lugar en esta primera zona y la etapa (II) tiene lugar en la segunda zona (zona de reacción). El reactor de flujo comprende además preferiblemente una zona adicional al final de la zona de reacción o subsiguiente a la zona de reacción, en la que se reduce la presión de reacción.
6. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4, en el que el tiempo de residencia de 2,2-difluoro-1-cloroetano y amoniaco en la segunda zona, es decir la zona de reacción, se encuentra en el intervalo de aproximadamente 20 segundos a aproximadamente 400 minutos.
7. Procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 5 o 6, estando presentes en el reactor de flujo instrumentos de medida o sondas de medida..