

Verfahren zur Herstellung von 1,1,1-Trifluor-chlorbromäthan durch Reduktion von 1,1,1-Trifluor-chlordibromäthan

VON HELMUT MADAI und RICHARD MÜLLER

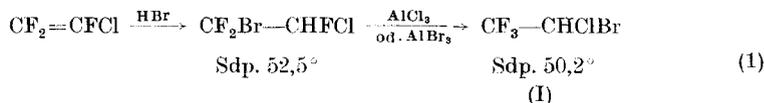
Inhaltsübersicht

1,1,1-Trifluor-chlorbromäthan (I) ist in den letzten Jahren als Inhalationsnarkotikum mit ausgezeichneten Eigenschaften bekannt geworden²⁾. Es wurde gefunden, daß die Verbindung aus 1,1,2-Trifluor-2-chlor-dibromäthan (II) über 1,1,1-Trifluor-chlor-dibromäthan (III) dargestellt werden kann. Dessen Reduktion zu (I) gelingt mit einer wäßrigen alkalischen Lösung von Natriumsulfit in hoher Ausbeute.

Seitdem RAVENTOS im Jahre 1954 aus einer Reihe untersuchter Halogenfluorverbindungen das 1,1,1,-Trifluor-chlorbromäthan (I) als sehr wirksames, nicht entflammbares Narkotikum herausfand³⁾, sind zu seiner Darstellung im wesentlichen folgende Verfahren bekannt geworden:

1. Chlorierung von $\text{CF}_3\text{—CH}_2\text{Br}$ ³⁾
2. Bromierung von $\text{CF}_3\text{—CH}_2\text{Cl}$ ³⁾
3. Fluorierung von $\text{CCl}_2\text{Br—CHClBr}$ ⁴⁾
4. Isomerisierung von $\text{CF}_2\text{Br—CHFCl}$ ⁵⁾

Während man bei 1.—3. zur Darstellung der genannten Zwischenprodukte von Polychloräthenen oder -äthenen ausgeht, benutzt 4. das technisch greifbare Trifluorchloräthylen, das die erforderliche Anzahl von Fluoratomen schon in der Molekel enthält:



¹⁾ 9. Mitt. s. H. REUTHER, *Elektrie* **6**, 184 (1961).

²⁾ Druckschrift der ICI London, „Fluothan, ein Fortschritt auf dem Gebiet der modernen Narkose“ mit ausführlicher Literaturzusammenstellung.

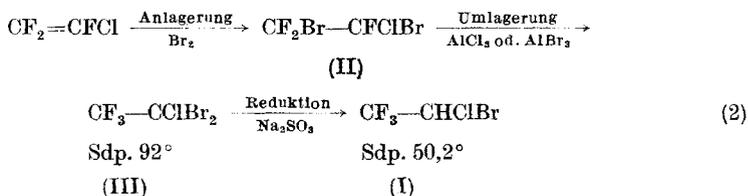
³⁾ C. W. SUCKLING u. J. RAVENTOS, E. P. 767779, *Chem. Abstr.* (1957) 15547a.

⁴⁾ J. CHAPMAN u. R. L. MCGINTY, USP. 2921099, *Chem. Abstr.* (1959) 10035c.

⁵⁾ O. SCHERER u. H. KÜHN, DAS. 1041937, *Chem. Zbl.* (1959) 7886.

Ausgangs- und Endprodukt der Isomerisierung besitzen Siedepunkte, die so nahe beieinanderliegen (1), daß bei nicht ganz vollständig erfolgter Umsetzung eine exakte Trennung der Komponenten schwierig ist, wenn man eine erforderliche Reinheit von mehr als 99,9% erreichen will.

Wir fanden, daß man ein leicht durch Destillation zu reinigendes Endprodukt erhält, wenn man durch Anlagerung von Brom an Stelle von Bromwasserstoff zunächst 1, 1, 2-Trifluor-2-chlor-dibromäthan (II) gewinnt, zu 1, 1, 1-Trifluorchlordibromäthan (III) umlagert und dieses dann z. B. mit Natriumsulfit zu (I) reduziert.



Versuchsteil

Darstellung von 1, 1, 2-Trifluor-2-chlor-dibromäthan (II)

Einleiten des gasförmigen Chlortrifluoräthylens in elementares Brom oder in eine Lösung vom Brom im Reaktionsprodukt lieferte im UV-Licht ohne großen apparativen Aufwand (II) mit 90% Ausbeute.

Darstellung von 1, 1, 1-Trifluor-chlordibromäthan (III)

Die Isomerisierung von sorgfältig gereinigtem (II) zu (III) war leicht zu bewerkstelligen, wenn man dieses z. B. bei 80–90°C auf gepulvertes Aluminiumchlorid (3–5-Gew.-%) laufen ließ. Das feste Rohprodukt wurde dann in bereits hergestelltem (I) oder Methylenchlorid gelöst, um dessen weitere Aufarbeitung in flüssiger Phase vornehmen zu können. Wir erhielten so Ausbeuten an (III), die zwischen 72% und 82% lagen, wobei sich (II) vollständig umsetzte. Die Ausbeute soll etwa 90% betragen, wenn man Aluminiumbromid verwendet und die Umsetzung bei 0°C in (I) vornimmt⁶⁾. Das bei der Umlagerung gewonnene bromhaltige Rohprodukt wurde mit verdünnter Kalilauge gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Eine sich anschließende Destillation trennte das Lösungsmittel und den aus fluorärmeren Produkten bestehenden Rückstand ab und lieferte das Isomere in über 98proz. Reinheit. Eine geringere Reinheit (< 97,5%) erwies sich als nicht ausreichend, da solche Präparate in der sich anschließenden Verfahrensstufe zu sauren Endprodukten führten. Deren Ursache war offenbar die Anwesenheit von Verbindungen, die entweder fluorärmer als das Umlagerungsprodukt waren oder aber wie (II) die Fluoratome auf beide Kohlenstoffatome verteilt enthielten, so daß die stabilisierende CF₂-Gruppe fehlte. Fluorärmere Produkte konnten bei der Umlagerung durch Halogenaustausch mit dem Aluminiumchlorid entstehen. War (II) nicht ganz wasserfrei oder wurde das Aluminiumchlorid nicht genügend in (II) oder einer kleinen Menge bereits dargestelltem (III) verteilt, bzw. waren Wasserstoff enthaltende Verbindungen anwesend, so verlief die Reak-

⁶⁾ D. GOERRIG, DBP. 1039503, Chem. Abstr. (1960) 22358.

tion unvollständig. Es mußten dann weitere Mengen AlCl_3 zugesetzt werden. Unvollständigen Verlauf konnte man daran vorauserkennen, daß der Katalysator anfänglich grobkörnig wurde oder verklumpte. Der höhere Zusatz von AlCl_3 hatte aber zur Folge, daß die unerwünschten fluorärmeren Produkte zunahmen und die Ausbeute an (III) sank.

Für (III) erhielten wir folgende physikalische Daten:

Reinheit, Gew.-% (gaschromatogr.)	n_D^{46}	Schmp.	Sdp.
> 99,6	1,4551	45,5°	92°

Die Verbindung bildet, wie wir feststellten, mit 4–4,5% Wasser ein bei 75,6°C konstant siedendes Gemisch.

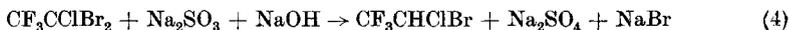
Reduktion von 1,1,1-Trifluor-chlordibromäthan (III) zu 1,1,1-Trifluor-chlorbromäthan (I)

Die Reduktion wurde zunächst mit Wasserstoff in Gegenwart von Platinasbest bei 300–450°C im Quarzrohr versucht. Hierbei wurde (I) in Ausbeuten bis zu etwa 20% erhalten; die Reaktion lief aber, einmal in Gang gekommen (oberhalb 370°C) mit starkem Temperaturanstieg und spontaner Zersetzung weiter, so daß sie nicht mehr unter Kontrolle gehalten werden konnte. Das gewonnene Produkt war durch Destillation schwer zu reinigen und enthielt, wie gaschromatographisch festgestellt wurde, eine große Anzahl von Verunreinigungen. Auch mit Zink als Reduktionsmittel in wäßriger oder alkoholischer Suspension wurden keine befriedigenden Ergebnisse erhalten. Das gewonnene Produkt konnte auch hierbei nicht auf den erforderlichen Reinheitsgrad gebracht werden.

Bromoform läßt sich nun mit Natriumarsenit reduzieren⁷⁾, wobei mit 90proz. Ausbeute Dibrommethan entsteht:

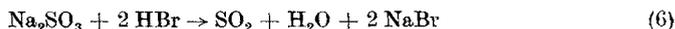


Wir versuchten in unserem Falle mit Erfolg als Reduktionsmittel die leichter zugänglichen oxydierbaren Sauerstoffsäuren des Schwefels oder deren Salze wie Natriumsulfit, Natriumbisulfit oder Natriumdithionit einzusetzen. Am besten eignete sich eine alkalisch-wäßrige Lösung von Natriumsulfit:



Legte man z. B. in einem mit Kolonne und Rückflußregler versehenen Rührkolben (III) vor und ließ man bei 65–72° eine wäßrige Lösung, die 14,5% Na_2SO_3 und 8,6% KOH oder 14,7% Na_2SO_3 und 6,3% NaOH enthielt, entsprechend einem Molverhältnis von (III): $\text{Na}_2\text{SO}_3:\text{NaOH} = 1:1,1:1,5$, zufließen, so konnte am Kolonnenkopf ein Gemisch aus (I), geringen Mengen mitgerissenem Ausgangsmaterial und Wasser in dem Maße abgenommen werden, wie man dem Reaktionsgemisch Reduktionslösung und Wärme zuführte. Das Rohprodukt passierte eine Wassersäule, unter der es schließlich gesammelt wurde. Die Ausbeuten lagen zwischen 80% und 90%.

Ohne Anwendung von Alkali wird während der Reaktion Schwefeldioxyd frei:



⁷⁾ W. HARTMANN u. E. DREGER, Org. Synth. Coll. Vol. I, 2. Aufl. New York (1956) 357.

⁸⁾ Andere Autoren nahmen als Zwischenverbindung $\text{CHBr}_2\text{Na}_2\text{AsO}_3$ an, K. A. KOZESCHKOW, Ber. dtsh. chem. Ges. **61**, 1660 (1928).

Alkaliüberschuß war sogar vorteilhaft, weil dadurch die oben genannten Verunreinigungen offenbar abgebaut oder in weniger beständige, unter 50°C siedende Produkte übergingen. Erwies sich der Dampf über dem Rohprodukt als sauer, so versuchten das vermutlich diese Verunreinigungen, die zu Verbindungen wie $\text{CF}_2\text{ClCHClBr}$ oder $\text{CFCl}_2\text{CHClBr}$ verwandelt wurden. Sie gaben dann ihrerseits Anlaß zur Abspaltung von Halogenwasserstoff. Das dadurch offenbar gereinigte, nach der Reduktion wiedergewonnene (III) war stets besonders stabil. Es blieb auch am Tageslicht einige Monate lang unverändert.

Destillation zum Reinstprodukt

Das Rohprodukt, das 92–95% (I) und 5–8% (III) enthielt, wurde an einer Füllkörperkolonne auf einen Gehalt von > 99,9% (I) gebracht. Sie hatte folgende Abmessungen (mm): Innendurchmesser 22, Füllhöhe 2000, Füllkörper Kupferdraht-(0,5)-wendel 4,5 · 4,5. Zum Einsatz kamen Mengen bis zu 2,6 kg. Mit dem 2–3% betragenden, innerhalb von 3–4°C siedenden Vorlauf wurden fast alle Verunreinigungen beseitigt, da sie, wie gaschromatographisch zu erkennen war, tiefere Siedepunkte besaßen. Nach dessen exakter Abtrennung wurde mit einer Geschwindigkeit von 100 g/Std. und einem Rücklaufverhältnis von etwa 1:10 der Hauptanteil abgenommen. Er ging höchstens innerhalb von 0,2°C über. Das so erhaltene (I) hatte einen Gehalt von über 99,9%⁹⁾.

Fielen bei nicht sorgfältigem Beachten der oben als notwendig beschriebenen Maßnahmen saure Rohprodukte an, so konnten sie durch Zusatz von 0,8% gepulverter Aktivkohle entsäuert werden. Mit dieser blieben sie bis zur Destillation in Berührung. Nach Abkühlen auf unter 10°C wurde von der Kohle abfiltriert. Für ein Produkt, dessen Gehalt an (I) gaschromatographisch bei 99,95–99,97%⁹⁾ lag, wurden folgende physikalische und analytische Daten gefunden:

Sdp. ₇₆₀	50,2°C	Dampfdruck: p ₂₀	= 242,8 Torr
d ₄ ²⁰	1,871	p ₃₀	= 366,2 Torr
n _D ⁰	1,3697	p ₄₀	= 535,3 Torr

$\text{C}_2\text{HF}_3\text{ClBr}$ (197,4) ber.: C 12,17; H 0,51; F 28,89; Cl 17,96; Br 40,48;
gef.: C 12,29; H 0,65; F 28,34; Cl 17,54; Br 40,19;
Mol-Gew. 193 (kryoskop. in Benzol).

Ein binäres Gemisch von (I) und 1% Wasser siedet konstant bei 47,2°C.

Stabilitätsprüfungen

Das nach dem beschriebenen Verfahren dargestellte (I) war ohne und mit Stabilisator (0,01% Thymol) nach 238 Tagen bei Lagerung in braunen Schliffflaschen bei einer Raumtemperatur von 18–28°C stabil. Sowohl die Flüssigkeit als auch der darüber stehende Dampf blieben unverändert. Sie reagierten vor allem nicht sauer. Auch gaschromatographisch konnte keine Zunahme an Verunreinigungen festgestellt werden. Zwei weitere Proben, die ohne Stabilisator nach zwölf Wochen keine Halogen-Ionen enthielten, wurden nach zusätzlicher längerer Einwirkung von Wasser bzw. 30proz. Natronlauge wiederum geprüft (s. Tab. 1).

⁹⁾ Da die Art der Verunreinigungen vorläufig nicht bekannt ist, konnten quantitative gaschromatographische Testungen mit ihnen nicht durchgeführt werden. Deshalb wurde die Reinheit nur mit > 99,9% angegeben.

Tabelle 1
Einwirkung von Wasser bzw. 30proz. Natronlauge auf (I)

Dauer der Einwirkung	20 g (I) unter 50 g H ₂ O	Gehalt an (I) %	20 g (I) unter 50 g NaOH (30proz.)	Gehalt an (I) %
0	Br' negativ	99,95	Br' negativ	99,95
24 Stunden	negativ		negativ	
3 Wochen	negativ		positiv	
8 Wochen	negativ		~7 mg Br/20 g (I)	
12 Wochen	negativ		~7 mg Br/20 g (I)	
23 Wochen	negativ	99,9	8,1 mg Br/21,5 g (I)	99,9

Fluor- und Chlor-Ionen waren nicht nachweisbar.

Die bereits im ersten Drittel der Zeit mit Natronlauge gebildete Menge an Brom-Ionen nahm dann nur sehr langsam zu. Daraus kann man schließen, daß aus den unbeständigeren Verunreinigungen schnell Brom abgespalten wurde, eine Zersetzung von (I) aber äußerst langsam erfolgt.

Die pharmakologische Prüfung auf mittlere Wirkungs- als auch auf mittlere toxische Dosis ergab für das nach unserem Verfahren gewonnen (I) bei einem Gehalt von > 99,9% folgende Werte:

$$ED\ 50 = 0,94 \pm 0,028\ \text{Vol.-%}$$

$$LD\ 50 = 3,26 \pm 0,093\ \text{Vol.-%}$$

Der therapeutische Quotient LD 50/ED 50 beträgt 3,5. RAVENTOS und SUCKLING³⁾ erhielten hierfür den gleichen Wert.

Wir danken vom VEB Arzneimittelwerk Dresden Herrn Dr. med. H. BARTH für die Durchführung der pharmakologischen Untersuchung, vom Institut für Silikon- und Fluorkarbonchemie Radebeul Herrn Dr. rer. nat. habil. H. REUTHER für die Messung der physikalischen Werte, den Herren Dr. rer. nat. H. ROTZSCH und Dr. rer. nat. L. HEINRICH für die Ausführung der Analysen sowie vom VEB Elektrochemisches Kombinat Bitterfeld Herrn Dr. KUSCHK für die freundliche Überlassung von Trifluorchlordibromäthan.

Radebeul-Dresden, Institut für Silikon- und Fluorkarbonchemie.

Bei der Redaktion eingegangen am 19. Juni 1962.