

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 402 145**

51 Int. Cl.:

**C07C 41/22** (2006.01)

**C07C 43/13** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.11.2005 E 05824284 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.12.2012 EP 1812368**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de sevoflurano**

30 Prioridad:

**17.11.2004 US 628707 P**

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

**29.04.2013**

73 Titular/es:

**PIRAMAL CRITICAL CARE, INC. (100.0%)  
50 COBHAM DRIVE  
ORCHARD PARK, NY 14127, US**

72 Inventor/es:

**TERRELL, ROSS C.;  
LEVINSON, JOSHUA A. y  
YOUNG, CHARLES W.**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 402 145 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 sevoflurano

**Referencia cruzada a solicitudes relacionadas**

5 Los solicitantes reivindican prioridad basado en la solicitud de patente provisional de Estados Unidos Nº 60/628.707 presentada el 17 de noviembre de 2004 y titulada "Method for the Preparation of Sevoflurane".

**Campo de la invención**

La presente invención está relacionada con el campo de los anestésicos por inhalación. En particular, la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de  $(CF_3)_2CHOCH_2F$  (es decir, sevoflurano).

**Antecedentes de la invención**

10 Esta invención se refiere a un procedimiento para la fluoración de  $(CF_3)_2CHOCH_2Cl$  para producir  $(CF_3)_2CHOCH_2F$  (sevoflurano), que es un valioso anestésico por inhalación, especialmente útil en procedimientos ambulatorios y para sedación consciente.

15 Existen muchos procedimientos que se pueden usar para sintetizar compuestos fluorados como el sevoflurano. Uno de los más útiles es preparar en primer lugar el compuesto cloro-sustituido,  $(CF_3)_2CHOCH_2Cl$  (sevoclorano), cuya preparación se describe en las patentes de EE.UU. Nº 3.476.860 y 3.683.092, seguido por la fluoración mediante una reacción de intercambio de halógenos. Véase ecuación (1).



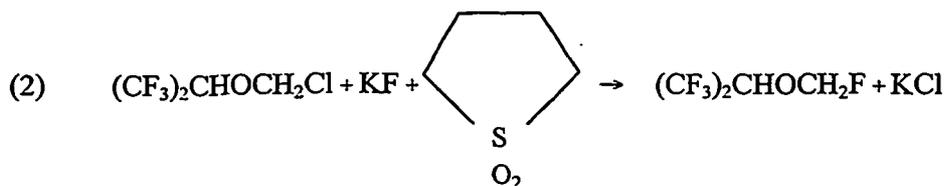
20 No obstante, se ha encontrado que el uso de fluoruro de potasio en la reacción de intercambio de halógenos se puede ver perjudicada por un bajo rendimiento de los productos fluorados, provocado por, entre otras cosas, reacciones secundarias que producen productos de eliminación e hidrólisis. En particular, se ha encontrado que cuando hay agua presente en cantidades apreciables, se pueden formar productos de hidrólisis en grandes cantidades, generando impurezas que se deben retirar además de reducir gravemente el rendimiento del producto fluorado deseado.

25 Por ejemplo, se ha informado de la reacción de cloroalcanos con fluoruro de potasio usando varios procedimientos. Landini, y col. (Synthesis, 1428 (1974)) ha informado de la reacción de haluros de alquilo con fluoruro de potasio en presencia de un catalizador de transferencia de fase para dar fluoruros de alquilo. Las reacciones no se llevaron a cabo con fluoruro de potasio anhidro sino que se realizaron en un medio acuoso. En este medio, se produjo una hidrólisis importante para dar subproductos alcohólicos.

30 El efecto del agua sobre la reacción del fluoruro de potasio con haloalcanos en presencia de catalizadores de transferencia de fase ha sido descrito por Dermeik, y col. (J. Org. Chem., Vol. 50, pp. 879-882, 1985). La referencia indica que un bajo contenido de agua con respecto al agente fluorante se corresponde con una baja producción de productos de hidrólisis. Los datos indican que la relación molar de fluoruro de potasio a agua debe ser superior a 15 con el fin de que los productos de hidrólisis supongan menos del 4 % molar en la mezcla del producto final.

35 Escoula, y col. (Tetrahedron Letters, Vol. 27, Nº 13, pp. 1499-1500 (1985)) afirman que la formamida es superior al agua como medio de reacción para una reacción de intercambio fluoruro-cloruro que emplea catalizadores de transferencia de fase. En estas condiciones se obtienen mayores rendimientos.

40 Así, si el rendimiento es importante, la reacción de fluoración generalmente se ha llevado a cabo en condiciones en las cuales el disolvente es, al menos predominantemente, algo que no sea agua. Por ejemplo, la patente de EE.UU. Nº 3.683.092, mencionada anteriormente, describe la fluoración de  $(CF_3)_2CHOCH_2Cl$  con fluoruro de potasio, usando sulfolano (1,1-dióxido de tetrahidrotiofeno) como disolvente; véase ecuación (2).



45 Las referencias anteriores generalmente se refieren a la fluoración de cloroalcanos. El experto en la materia reconocerá que en el caso de cloroéteres, se espera que el problema de la hidrólisis en presencia de agua para dar la escisión del éter sea incluso más preocupante. En particular, los 2-cloroéteres son muy conocidos por hidrolizarse más fácilmente que los alcanos en presencia de agua. En otras referencias relativas a la fluoración de cloroéteres, la presencia de agua durante la fluoración de cloroéteres se controla estrechamente o se evita escrupulosamente

hasta el punto de la eliminación o evitación completa.

El uso de fluoruro de potasio como reactivo para la sustitución de cloro en compuestos orgánicos se ha revisado en M. Hudlicky, Chemistry of Organic Fluorine Compounds, 2nd Revised Edition, Ellis Horwood Ltd. (1992). La referencia enseña que el fluoruro de potasio se ha aplicado con éxito para la sustitución incluso de átomos de halógeno poco reactivos, y que el éxito de este procedimiento depende de la aplicación de disolventes adecuados tales como acetamida, nitrobenzono, dimetilsulfóxido, dimetilsulfona, tetrametilsulfona, y especialmente etilenglicol y dietilenglicol. La referencia también enseña que para obtener máximos rendimientos, se deben usar productos químicos puros y absolutamente secos (es decir, sin agua). Lo anterior se enseña específicamente con respecto a los éteres que contienen halógeno, entre otras cosas.

10 La fluoración de  $(CF_3)_2CHOCH_2Cl$  usando fluoruro de potasio anhidro y sin la adición de disolvente se describe en la patente de EE.UU. N° 4.874.901. La reacción se lleva a cabo a temperaturas elevadas (185 °C - 283 °C). Se describen presiones de reacción de hasta 7685 kPa (1100 psig). El sevoflurano se sintetiza usando este procedimiento, que da como resultado una conversión del 60 % y un rendimiento del 75 %.

15 La patente de EE.UU. N° 6.100.434 también describe el efecto del agua sobre la fluoración de  $(CF_3)_2CHOCH_2Cl$ . Describe que, aunque se puede tolerar la presencia de agua, niveles elevados de agua incrementan la probabilidad de hidrólisis. Además, la referencia describe que es probable que niveles superiores de agua impidan la reacción de fluoración debido a la inmiscibilidad relativa del  $(CF_3)_2CHOCH_2Cl$  en agua. La referencia también enseña que el agua, si se llega a usar en la reacción, se usa como codisolvente (es decir, no se usa sin la presencia de otro material disolvente).

20 No obstante, el agua es un disolvente conveniente a usar. Con frecuencia también está presente en reactivos y agentes fluorantes que se usan habitualmente en las reacciones de fluoración, y en muchos casos, su presencia durante la reacción de fluoración es difícil de evitar sin etapas de purificación adicionales. No obstante, el agua no es tan difícil de retirar de los productos de reacción como muchos otros tipos de impurezas. Así, una reacción de fluoración con un elevado rendimiento y una baja hidrólisis de cloroéteres, tal como  $(CF_3)_2CHOCH_2Cl$ , en un medio acuoso sería bien recibida en la técnica.

### **Resumen de la invención**

Sorprendentemente, se ha descubierto que el  $(CF_3)_2CHOCH_2Cl$  se puede hacer reaccionar con fluoruro de potasio en presencia de agua y un catalizador de transferencia de fase seleccionado del grupo que consiste en: sales de amonio cuaternario, sales de fosfonio cuaternario, y éteres corona, sin la presencia de un codisolvente orgánico, para proporcionar buenas conversiones y rendimientos de  $(CF_3)_2CHOCH_2F$  (sevoflurano) con solo una hidrólisis mínima. Por ejemplo, en fluoraciones realizadas de acuerdo con el procedimiento de la presente invención, no es infrecuente que menos del 5 % en peso del sevoclorano cargado en el recipiente de reacción experimente hidrólisis, y que el rendimiento molecular sea superior al 50 % basado en la cantidad de sevoclorano consumido en la reacción.

35 Así, la presente invención proporciona un nuevo procedimiento para la preparación de  $(CF_3)_2CHOCH_2F$ . El procedimiento comprende la reacción de  $(CF_3)_2CHOCH_2Cl$  con fluoruro de potasio en presencia de agua y un catalizador transferencia de fase, en el que el catalizador de transferencia de fase se selecciona entre el grupo que consiste en: sales de amonio cuaternario, sales de fosfonio cuaternario, y éteres corona. La reacción se puede llevar a cabo a temperaturas y presiones moderadas y con una hidrólisis mínima de  $(CF_3)_2CHOCH_2Cl$  en  $(CF_3)_2CHOH$ .

### **Descripción detallada de la invención**

En el procedimiento de la presente invención, el compuesto de partida  $(CF_3)_2CHOCH_2Cl$  se hace reaccionar con fluoruro de potasio en presencia de agua y un catalizador de transferencia de fase, en el que el catalizador de transferencia de fase se selecciona entre el grupo constituido por: sales de amonio cuaternario, sales de fosfonio cuaternario, y éteres corona. El compuesto de partida  $(CF_3)_2CHOCH_2Cl$  es un compuesto muy conocido y se puede preparar usando una serie de vías sintéticas. Por ejemplo, su síntesis se describe en la patente de EE.UU. N° 3.476.860 y 3.683.092. Aunque el  $(CF_3)_2CHOCH_2Cl$  normalmente se introduce en la reacción de fluoración en una forma purificada, generalmente la purificación no es esencial para obtener los beneficios de la invención. Así, si se desea, la reacción de fluoración se puede llevar a cabo en el mismo recipiente o espacio que la preparación del material de partida  $(CF_3)_2CHOCH_2Cl$ , haciendo posible una "síntesis en un solo recipiente" de sevoflurano.

50 La reacción de fluoración se puede realizar de numerosas maneras. Normalmente, se lleva a cabo en modo discontinuo mezclando  $(CF_3)_2CHOCH_2Cl$ , fluoruro de potasio, agua, y un catalizador de transferencia de fase, en el que el catalizador de transferencia de fase se selecciona entre el grupo que consiste en: sales de amonio cuaternario, sales de fosfonio cuaternario, y éteres corona para formar una mezcla de reacción, y posteriormente calentar la mezcla de reacción con agitación u otra forma de mezcla durante un periodo de tiempo. El orden de adición de los cuatro componentes no es crítico. La reacción se puede llevar a cabo en modo semi-continuo, en el que uno o más reactivos o productos se añaden o extraen continuamente a medida que la mezcla de reacción se calienta y se agita. Por ejemplo, si se añade material a un procedimiento semi-continuo, el reactivo añadido (o reactivo "limitante") puede ser el sevoclorano (que se añade a la solución de agua/fluoruro de potasio/catalizador de

transferencia de fase) o la solución de agua/fluoruro de potasio (que se añade a la mezcla de sevoclorano/catalizador). También es posible un modo de funcionamiento continuo, en el que los reactivos y el catalizador se añaden continuamente para formar una mezcla de reacción que se calienta y se agita con la extracción continua del producto sevoflurano.

- 5 La reacción preferentemente se realiza en el intervalo de temperaturas comprendido entre 60 °C y 100 °C, aunque se pueden usar temperaturas fuera de este intervalo, con temperaturas superiores que en general se corresponden con una tasa de fluoración superior. La presión de la reacción puede ser de tan solo 101 kPa (0 psig) y preferentemente está en el intervalo de 101 kPa a 824 kPa (0 a 105 psig). La presión de reacción normalmente es función de la temperatura de reacción y de su modo de operación (es decir, recipiente cerrado frente a recipiente ventilado). En general, presiones superiores se corresponden con temperaturas superiores y con aquellos modos de reacción en los que se puede observar una acumulación de productos de reacción gaseosos.

- 10 Los tiempos de reacción típicos están en el intervalo de entre tres horas y 16 horas aproximadamente, no obstante, el tiempo de reacción puede depender de cómo se lleve a cabo la reacción, y el tiempo de reacción puede estar fuera de este intervalo. Por ejemplo, la velocidad de reacción de una reacción continua o semi-continua puede estar limitada cinéticamente por la adición o extracción de un reactivo (tal como fluoruro de potasio o  $(CF_3)_2CHOCH_2Cl$ ). Además, el tiempo de reacción también dependerá de la temperatura, con temperaturas superiores que tienden a corresponderse con tasas de fluoración superiores y tiempos de reacción más cortos.

- 15 El fluoruro de potasio a usar se puede obtener comercialmente en diversas formas, incluyendo copos, gránulos (bastos o finos), o en forma de solución acuosa. No es necesario que sea anhidro, seco, o esté finamente dividido. El fluoruro de potasio también se puede usar como sal hidratada (por ejemplo, el dihidrato,  $KF \cdot 2H_2O$ , y el tetrahidrato,  $KF \cdot 4H_2O$ ) que se puede proporcionar en gránulos, copos, u otras formas. Además, parte o todo el fluoruro de potasio se puede introducir como sal ácida (es decir,  $KHF_2$ ), que también se puede obtener en copos, gránulos, o en forma de solución acuosa; el uso de la sal ácida para proporcionar una fracción del ion fluoruro disponible generalmente parece incrementar el rendimiento del producto fluorado con respecto a el uso del fluoruro de potasio solo. La cantidad molar de fluoruro de potasio a usar por mol de  $(CF_3)_2CHOCH_2Cl$  normalmente está por encima de 0,1:1 y preferentemente está en el intervalo de 1:1 a 2:1; no obstante, esta invención no está limitada a estas cantidades preferidas.

- 20 El peso de las sales de fluoruro combinadas (es decir, fluoruro de potasio y bifluoruro de potasio) debería estar por encima del 25 % en peso en relación al peso combinado de las sales de fluoruro y agua usado en la reacción, con un intervalo preferido del 35 % en peso aproximadamente al 50 % en peso aproximadamente. No obstante, esta invención no está limitada a estas cantidades preferidas, puesto que se pueden producir cantidades significativas de sevoflurano con pesos relativos por encima o por debajo de este intervalo; las variaciones en la conversión, rendimiento, e hidrólisis se ven afectadas por el peso real usado en la reacción.

- 25 Si se desea, se pueden usar uno o más ácidos acuosos en la reacción (además del  $(CF_3)_2CHOCH_2Cl$ , el catalizador de transferencia de fase, KF, y agua) para promover la formación de  $(CF_3)_2CHOCH_2F$ . Los ácidos adecuados incluyen ácido clorhídrico o ácido fluorhídrico; también se pueden usar otros ácidos orgánicos e inorgánicos. Preferentemente los ácidos están presentes en cantidades que se encuentran en el intervalo del 1 al 3 % en peso basado en el peso del  $(CF_3)_2CHOCH_2Cl$  cargado en la reacción; no obstante, la invención no está limitada a estas cantidades preferidas, puesto que cantidades inferiores o superiores de ácido en general seguirá proporcionando los beneficios de una baja hidrólisis de la presente invención.

- 30 La cantidad de agua a usar normalmente está por encima del 1 % en peso basado en el peso del  $(CF_3)_2CHOCH_2Cl$  cargado en la reacción y preferentemente está en el intervalo del 10 al 50 % en peso. No obstante, esta invención no está limitada a estas cantidades preferidas, puesto que se puede usar más o menos agua para conseguir una formación apreciable del producto fluorado. A pesar de que lo más preferido es que el agua añadida a la mezcla de reacción esté esencialmente exenta de impurezas (es decir, a niveles inferiores al 1 % en peso del agua añadida), estos materiales pueden estar presentes en cantidades preferentemente no superiores al 50 % en peso y más preferentemente no superiores al 20 % en peso. Ejemplos incluyen sales disueltas, compuestos orgánicos solubles en agua, etc., que pueden estar presentes como impurezas inevitables o como componentes funcionales.

- 35 El sevoflurano generalmente se produce con rendimientos moleculares por encima del 50 %, y más preferentemente por encima del 60 %, basado en la cantidad molar del sevoclorano reaccionado. Los productos de hidrólisis ( $(CF_3)_2CHOH$ ) generalmente están por debajo del 15 % en peso, y preferentemente por debajo del 10 % en peso, basado en el peso del sevoclorano cargado en la reacción.

- 40 De acuerdo con la presente invención se puede usar un amplio espectro de catalizadores de transferencia de fase. Los agentes de transferencia de fase disponibles comercialmente de acuerdo con la presente invención incluyen sales de amonio cuaternario (tales como Aliquat 175, Aliquat 336, y cloruro de benciltrietilamonio), sales de fosonio cuaternario (tales como cloruro de butiltrifenilfosonio y bromuro de metiltrifenilfosonio), y éteres corona (tal como 18-corona-6 y dibenzo-18-corona-6). La cantidad de catalizador de transferencia de fase a usar generalmente está presente en cantidades por encima del 0,25 % en peso basado en el peso del  $(CF_3)_2CHOCH_2Cl$  cargado en la reacción y normalmente está en el intervalo del 1 al 5 % en peso aproximadamente; no obstante, esta invención no

está limitada a estas cantidades preferidas, puesto que se puede usar una proporción superior o inferior de agente de transferencia de fase de acuerdo con la presente invención para proporcionar una formación apreciable del producto fluorado sin hidrólisis apreciable.

5 El producto de reacción  $(CF_3)_2CHOCH_2F$  (sevoflurano) se puede aislar lavando la mezcla de reacción con agua o mediante destilación azeotrópica con o sin agua adicional. Este producto de reacción en bruto se puede purificar adicionalmente mediante destilación fraccionada. Se pueden usar otros procedimientos de purificación y separación conocidos en la técnica para recuperar o purificar adicionalmente el producto sevoflurano, que pueden incluir procedimientos que usan cromatografía en fase de vapor, extracción, absorción, y arrastre de vapor.

10 Los siguientes ejemplos servirán para ilustrar con mayor profundidad la práctica de las realizaciones preferidas de la presente invención. Se pretende que estos ejemplos únicamente tengan fines ilustrativos y no están destinados a limitar el alcance de la invención. En estos ejemplos, se usaron los siguientes catalizadores de transferencia de fase disponibles comercialmente (Cognis Corporation, 2505 South Kensington Road, Kankakee, IL 60901) y se identifican a continuación:

15	Aliquat 175	Cloruro de metiltetrabutilamonio
	Aliquat 100	Bromuro de tetrabutilamonio
	Aliquat 336	Cloruro de tricaprilmetilamonio
	Aliquat HTA-1	Mezcla patentada de cloruros de alquilamonio

20 Los análisis por cromatografía de gases se realizaron usando una columna SE-30 programada a 55 °C durante cuatro minutos y a continuación con un incremento hasta 130 °C a 4 °C por minuto. Todos los porcentajes en peso de los ejemplos a continuación están basados en el peso total de la mezcla de producto recuperado. El peso de "la mezcla de producto recuperado" no incluye los pesos de los productos de reacción ácido clorhídrico y formaldehído que generalmente se pierden en el procesamiento y las etapas de purificación posteriores a la reacción. La conversión se calcula como moles de  $(CF_3)_2CHOCH_2Cl$  reaccionados dividido por los moles de  $(CF_3)_2CHOCH_2Cl$  cargados en el recipiente de reacción, y el rendimiento se calcula como moles de  $(CF_3)_2CHOCH_2F$  formados dividido por los moles de  $(CF_3)_2CHOCH_2Cl$  reaccionados.

### Ejemplos

#### Ejemplo comparativo 1: reacción del material de partida cloroéter con agua

30 Una mezcla de 15 g (0,069 mol) de  $(CF_3)_2CHOCH_2Cl$  y 15 g de agua se calentó con agitación en un autoclave de 100 cm<sup>3</sup> durante 1,5 horas a 90 °C. El producto se recuperó mediante destilación azeotrópica usando una trampa Dean Stark. El producto recuperado tenía un peso de 13,4 g y se analizó mediante cromatografía de gases. El producto consistía en el 78,6 % de  $(CF_3)_2CHOCH_2Cl$  y el 21,2 % de  $(CF_3)_2CHOH$ , lo que indica una hidrólisis significativa. La conversión fue del 30 %.

#### Ejemplo comparativo 2: fluoración de cloroéter sin uso de agua adicional

35 Una suspensión de 43,2 g (0,2 mol) de  $(CF_3)_2CHOCH_2Cl$ , 11,6 g (0,2 mol) de fluoruro de potasio, 1,56 g (0,02 mol) de bifluoruro de potasio, y 1 g de Aliquat HTA-1 se calentó con agitación en un autoclave de 100 cm<sup>3</sup> durante 3 horas a 100 °C; no se añadió más agua, siendo la única agua la que procedente de la solución de HTA-1 (menos de 0,6 g). El producto se aisló mediante destilación azeotrópica en agua usando una trampa Dean Stark. El producto recuperado tenía un peso de 30,1 g y se analizó usando cromatografía de gases. El producto consistía en el 75 % de  $(CF_3)_2CHOCH_2F$ , 19 % de  $(CF_3)_2CHOCH_2Cl$ , y el 3 % de  $(CF_3)_2CHOH$ . La conversión fue del 87 % y el rendimiento fue del 65 %. El rendimiento fue considerablemente inferior que en las condiciones en las que se usa agua adicional. Este ejemplo demuestra que se obtiene un rendimiento inferior cuando se lleva a cabo una fluoración usando una cantidad de agua que es inferior al 10 % en peso basado en el peso del  $(CF_3)_2CHOCH_2Cl$  cargado en el recipiente de reacción a pesar del uso de la cantidad adecuada de catalizador y de las sales de fluoruro de potasio.

#### Ejemplo comparativo 3: fluoración de cloroéter sin el uso del catalizador de transferencia de fase

45 Una mezcla de 43,2 g de  $(CF_3)_2CHOCH_2Cl$  (0,2 mol), 29 g de una solución acuosa de fluoruro de potasio al 40 % (0,2 mol de contenido en KF), y 1,56 g de bifluoruro de potasio (0,02 mol) disuelta en 2,34 g de agua se calentó con agitación en un autoclave de 100 cm<sup>3</sup> durante 12 horas a 90 °C; no se usó catalizador de transferencia de fase. El producto se recuperó mediante destilación azeotrópica usando una trampa Dean Stark. El producto recuperado tenía un peso de 38,3 g y se analizó mediante cromatografía de gases. El producto consistía en el 34,9 % de  $(CF_3)_2CHOCH_2F$ , 60,1 % de  $(CF_3)_2CHOCH_2Cl$ , y el 4,7 % de  $(CF_3)_2CHOH$ . La conversión fue del 47 % y el rendimiento fue del 71,7 %. Se observaron una conversión y un rendimiento bajos, que indica que el catalizador de transferencia de fase es necesario para una conversión y un rendimiento superiores en presencia de agua.

#### Ejemplo 1: Fluoración de cloroéter con un exceso significativo de agua

55 Una mezcla de 21,6 g de  $(CF_3)_2CHOCH_2Cl$  (0,1 mol), 5,8 g de fluoruro de potasio (0,1 mol), 0,78 g de bifluoruro de potasio (0,01 mol), 59,98 g de agua, y 0,5 g de Aliquat HTA-1 se calentó con agitación en un autoclave de 100 cm<sup>3</sup>

durante 12 horas a 90 °C. El producto se recuperó mediante destilación azeotrópica usando una trampa Dean Stark. El producto recuperado tenía un peso de 17,0 g y se analizó mediante cromatografía de gases. El producto consistía en el 22,8 % de  $(CF_3)_2CHOCH_2F$ , 0,75 % de  $(CF_3)_2CHOCH_2Cl$ , y 74,4 % de  $(CF_3)_2CHOH$ . La conversión fue del 99,4 % y el rendimiento fue del 19,5 %. Este ejemplo demuestra que se observa tanto un bajo rendimiento de sevoflurano como una hidrólisis significativa cuando hay presentes cantidades de agua por encima del 50 % en peso (basado en el peso del  $(CF_3)_2CHOCH_2Cl$  cargado en el recipiente de reacción) a pesar de que se utilice la cantidad apropiada de catalizador y de sales de fluoruro de potasio.

### Ejemplo 2: Fluoración en función de la concentración de KF/KHF<sub>2</sub> con un exceso de agua

Se llevaron a cabo una serie de experimentos para estudiar el efecto de la concentración de sales de fluoruro de potasio sobre la fluoración en presencia de agua en exceso.

1. Una mezcla de 21,6 g de  $(CF_3)_2CHOCH_2Cl$  (0,1 mol), 5,8 g de fluoruro de potasio (0,1 mol), 0,78 g de bifluoruro de potasio (0,01 mol), 31,1 g de agua, y 0,5 g de Aliquat HTA-1 se calentó con agitación en un autoclave de 100 cm<sup>3</sup> durante 3 horas a 90 °C. El producto se recuperó mediante destilación azeotrópica usando una trampa Dean Stark. El producto recuperado tenía un peso de 19,4 g y se analizó mediante cromatografía de gases. El producto consistía en el 30,98 % de  $(CF_3)_2CHOCH_2F$ , 41,83 % de  $(CF_3)_2CHOCH_2Cl$ , y 26,38 % de  $(CF_3)_2CHOH$ . La conversión fue del 62 % y el rendimiento fue del 48 %.

2. Una mezcla de 21,6 g de  $(CF_3)_2CHOCH_2Cl$  (0,1 mol), 7,25 g de fluoruro de potasio (0,125 mol), 0,975 g de bifluoruro de potasio (0,0125 mol), 31,1 g de agua, y 0,5 g de Aliquat HTA-1 se calentó con agitación en un autoclave de 100 cm<sup>3</sup> durante 3 horas a 90 °C. El producto se recuperó mediante destilación azeotrópica usando una trampa Dean Stark. El producto recuperado tenía un peso de 19,1 g y se analizó mediante cromatografía de gases. El producto consistía en el 38,39 % de  $(CF_3)_2CHOCH_2F$ , 46,62 % de  $(CF_3)_2CHOCH_2Cl$ , y 14,49 % de  $(CF_3)_2CHOH$ . La conversión fue del 59 % y el rendimiento fue del 63 %.

3. Una mezcla de 21,6 g de  $(CF_3)_2CHOCH_2Cl$  (0,1 mol), 8,7 g de fluoruro de potasio (0,15 mol), 1,17 g de bifluoruro de potasio (0,015 mol), 31,1 g de agua, y 0,5 g de Aliquat HTA-1 se calentó con agitación en un autoclave de 100 cm<sup>3</sup> durante 3 horas a 90 °C. El producto se recuperó mediante destilación azeotrópica usando una trampa Dean Stark. El producto recuperado tenía un peso de 19,2 g y se analizó mediante cromatografía de gases. El producto consistía en el 48,3 % de  $(CF_3)_2CHOCH_2F$ , 43,2 % de  $(CF_3)_2CHOCH_2Cl$ , y el 8,4 % de  $(CF_3)_2CHOH$ . La conversión fue del 61,6 % y el rendimiento fue del 75 %.

4. Una mezcla de 21,6 g de  $(CF_3)_2CHOCH_2Cl$  (0,1 mol), 10,15 g de fluoruro de potasio (0,175 mol), 1,365 g de bifluoruro de potasio (0,0175 mol), 31,1 g de agua, y 0,5 g de Aliquat HTA-1 se calentó con agitación en un autoclave de 100 cm<sup>3</sup> durante 3 horas a 90 °C. El producto se recuperó mediante destilación azeotrópica usando una trampa Dean Stark. El producto recuperado tenía un peso de 19,4 g y se analizó mediante cromatografía de gases. El producto consistía en el 54,1 % de  $(CF_3)_2CHOCH_2F$ , 40,3 % de  $(CF_3)_2CHOCH_2Cl$ , y el 5,5 % de  $(CF_3)_2CHOH$ . La conversión fue del 64 % y el rendimiento fue del 82 %.

5. Una mezcla de 21,6 g de  $(CF_3)_2CHOCH_2Cl$  (0,1 mol), 11,6 g de fluoruro de potasio (0,2 mol), 1,56 g de bifluoruro de potasio (0,02 mol), 31,1 g de agua, y 0,5 g de Aliquat HTA-1 se calentó con agitación en un autoclave de 100 cm<sup>3</sup> durante 3 horas a 90 °C. El producto se recuperó mediante destilación azeotrópica usando una trampa Dean Stark. El producto recuperado tenía un peso de 19,4 g y se analizó mediante cromatografía de gases. El producto consistía en el 66,3 % de  $(CF_3)_2CHOCH_2F$ , el 30,7 % de  $(CF_3)_2CHOCH_2Cl$ , y el 2,87 % de  $(CF_3)_2CHOH$ . La conversión fue del 72,5 % y el rendimiento fue del 89 %.

Estos datos indican que la concentración de sales acuosas es un parámetro importante a la hora de determinar la conversión del cloroéter en sevoflurano y para minimizar la generación del subproducto  $(CF_3)_2CHOH$ . Concentraciones salinas más bajas producen menores rendimientos y más hidrólisis, y concentraciones más elevadas producen mayores rendimientos y menos hidrólisis.

### Ejemplo 3

Una mezcla de 21,6 g de  $(CF_3)_2CHOCH_2Cl$  (0,1 mol), 8,7 g de fluoruro de potasio (0,15 mol), 10 g de agua, y 1 g de Aliquat HTA-1 se calentó con agitación en un autoclave de 100 cm<sup>3</sup> durante 17 horas a 60 °C. Se añadió agua para disolver las sales precipitadas, y el producto se recuperó mediante destilación azeotrópica usando una trampa Dean Stark. El producto recuperado tenía un peso de 18,7 g y se analizó mediante cromatografía de gases. El producto consistía en el 71,4 % de  $(CF_3)_2CHOCH_2F$  y el 26 % de  $(CF_3)_2CHOCH_2Cl$  más una serie de pequeños subproductos sin identificar. La conversión fue del 77,5 % y el rendimiento fue del 86 %.

### Ejemplo 4

Una mezcla de 21,6 g de  $(CF_3)_2CHOCH_2Cl$  (0,1 mol), 8,7 g de fluoruro de potasio (0,15 mol), 10 g de agua, y 1 g de Aliquat HTA-1 se calentó con agitación en un autoclave de 100 cm<sup>3</sup> durante 3 horas a 100 °C. Se añadió agua para disolver las sales precipitadas, y el producto se recuperó mediante destilación azeotrópica usando una trampa Dean Stark. El producto recuperado tenía un peso de 17,4 g y se analizó mediante cromatografía de gases. El producto consistía en el 89 % de  $(CF_3)_2CHOCH_2F$  y el 7 % de  $(CF_3)_2CHOCH_2Cl$ . Se obtuvo el 0,6 % de  $(CF_3)_2CHOH$ . La conversión fue del 94 % y el rendimiento fue del 82 %.

**Ejemplo 5**

Una mezcla de 21,6 g de  $(CF_3)_2CHOCH_2Cl$  (0,1 mol), 8,7 g de fluoruro de potasio (0,15 mol), 10 g de agua, y 1 g de Aliquat HTA-1 se calentó con agitación en un autoclave de 100 cm<sup>3</sup> durante 4 horas a 100 °C. Se añadió agua para disolver las sales precipitadas, y el producto se recuperó mediante destilación azeotrópica usando una trampa Dean Stark. El producto recuperado tenía un peso de 17,7 g y se analizó mediante cromatografía de gases. El producto consistía en el 86,8 % de  $(CF_3)_2CHOCH_2F$  y el 9,9 % de  $(CF_3)_2CHOCH_2Cl$ . Se obtuvo solo el 0,03 % de  $(CF_3)_2CHOH$ . La conversión fue del 92 % y el rendimiento fue del 84 %.

**Ejemplo 6**

Una mezcla de 21,6 g de  $(CF_3)_2CHOCH_2Cl$  (0,1 mol), 8,7 g de fluoruro de potasio (0,15 mol), 20 g de agua, y 1 g de Aliquat HTA-1 se calentó con agitación en un autoclave de 100 cm<sup>3</sup> durante 3 horas a 100 °C. Se añadió agua para disolver las sales precipitadas, y el producto se recuperó mediante destilación azeotrópica usando una trampa Dean Stark. El producto recuperado tenía un peso de 18,9 g y se analizó mediante cromatografía de gases. El producto consistía en el 86 % de  $(CF_3)_2CHOCH_2F$  y el 10 % de  $(CF_3)_2CHOCH_2Cl$ . Se obtuvo el 0,9 % de  $(CF_3)_2CHOH$ . La conversión fue del 91 % y el rendimiento fue del 89 %.

**Ejemplo 7**

Una mezcla de 21,6 g de  $(CF_3)_2CHOCH_2Cl$  (0,1 mol), 11,6 g de fluoruro de potasio (0,2 mol), 20 g de agua, y 1 g de Aliquat HTA-1 se calentó con agitación en un autoclave de 100 cm<sup>3</sup> durante 3 horas a 100 °C. Se añadió agua para disolver las sales precipitadas, y el producto se recuperó mediante destilación azeotrópica usando una trampa Dean Stark. El producto recuperado tenía un peso de 18 g y se analizó mediante cromatografía de gases. El producto consistía en el 88,7 % de  $(CF_3)_2CHOCH_2F$  y el 6,17 % de  $(CF_3)_2CHOCH_2Cl$ . Se obtuvo solo el 0,2 % de  $(CF_3)_2CHOH$ . La conversión fue del 95 % y el rendimiento fue del 84 %.

**Ejemplo 8**

Una mezcla de 43,2 g de  $(CF_3)_2CHOCH_2Cl$  (0,2 mol), 12,76 g de fluoruro de potasio (0,22 mol), 10 g de agua, y 1 g de Aliquat HTA-1 se calentó con agitación en un autoclave de 100 cm<sup>3</sup> durante 3 horas a 100 °C. Se añadió agua para disolver las sales precipitadas, y el producto se recuperó mediante destilación azeotrópica usando una trampa Dean Stark. El producto recuperado tenía un peso de 38,1 g y se analizó mediante cromatografía de gases. El producto consistía en el 68,9 % de  $(CF_3)_2CHOCH_2F$  y el 29 % de  $(CF_3)_2CHOCH_2Cl$ . La conversión fue del 74 % y el rendimiento fue del 88 %.

**Ejemplo 9**

Una mezcla de 43,2 g de  $(CF_3)_2CHOCH_2Cl$  (0,2 mol), 12,76 g de fluoruro de potasio (0,22 mol), 10 g de agua, y 2 g de Aliquat HTA-1 se calentó con agitación en un autoclave de 100 cm<sup>3</sup> durante 3 horas a 100 °C. Se añadió agua para disolver las sales precipitadas, y el producto se recuperó mediante destilación azeotrópica usando una trampa Dean Stark. El producto recuperado tenía un peso de 37 g y se analizó mediante cromatografía de gases. El producto consistía en el 77 % de  $(CF_3)_2CHOCH_2F$  y el 20 % de  $(CF_3)_2CHOCH_2Cl$ . Se obtuvo el 0,18 % de  $(CF_3)_2CHOH$ . La conversión fue del 83 % y el rendimiento fue del 86 %.

**Ejemplo 10**

Una mezcla de 43,2 g de  $(CF_3)_2CHOCH_2Cl$  (0,2 mol), 12,76 g de fluoruro de potasio (0,22 mol), 10 cm<sup>3</sup> de HCl 1,0 N (0,01 mol), y 1 g de Aliquat HTA-1 se calentó at 100 °C durante 3 horas. Se añadió agua para disolver las sales precipitadas, y el producto se recuperó mediante destilación azeotrópica usando una trampa Dean Stark. El producto recuperado tenía un peso de 38,7 g y se analizó mediante cromatografía de gases. El producto consistía en el 80 % de  $(CF_3)_2CHOCH_2F$  y 18,5 % de  $(CF_3)_2CHOCH_2Cl$ . Se obtuvo el 1,05 % de  $(CF_3)_2CHOH$ . La conversión fue del 83 % y el rendimiento fue del 93 %.

**Ejemplo 11**

Una mezcla de 21,6 g de  $(CF_3)_2CHOCH_2Cl$  (0,1 mol), 6,38 g de fluoruro de potasio (0,11 mol), 30 g de agua, y 1 g de Aliquat HTA-1 se calentó con agitación en un autoclave de 100 cm<sup>3</sup> durante 3 horas a 100 °C. Se añadió agua para disolver las sales precipitadas, y el producto se recuperó mediante destilación azeotrópica usando una trampa Dean Stark. El producto recuperado tenía un peso de 16,1 g y se analizó mediante cromatografía de gases. El producto consistía en el 75 % de  $(CF_3)_2CHOCH_2F$  y el 14 % de  $(CF_3)_2CHOCH_2Cl$ . Se obtuvo el 8,7 % de  $(CF_3)_2CHOH$ . La conversión fue del 90 % y el rendimiento fue del 67 %.

**Ejemplo 12**

Una mezcla de 21,6 g de  $(CF_3)_2CHOCH_2Cl$  (0,1 mol), 6,38 g de fluoruro de potasio (0,11 mol), 30 g de agua, y 0,5 g de Aliquat HTA-1 se calentó con agitación en un autoclave de 100 cm<sup>3</sup> durante 3 horas a 100 °C. Se añadió agua para disolver las sales precipitadas, y el producto se recuperó mediante destilación azeotrópica usando una trampa Dean Stark. El producto recuperado tenía un peso de 14,8 g y se analizó mediante cromatografía de gases. El

producto consistía en el 70 % de  $(CF_3)_2CHOCH_2F$  y el 12 % de  $(CF_3)_2CHOCH_2Cl$ . Se obtuvo el 11,5 % de  $(CF_3)_2CHOH$ . La conversión fue del 92 % y el rendimiento fue del 57 %.

#### Ejemplo 13

5 Una mezcla de 43,2 g de  $(CF_3)_2CHOCH_2Cl$  (0,2 mol), 11,6 g de fluoruro de potasio (0,2 mol), 10 g de agua, y 1 g de Aliquat HTA-1 se calentó con agitación en un autoclave de 100 cm<sup>3</sup> durante 3 horas a 100 °C. Se añadió agua para disolver las sales precipitadas, y el producto se recuperó mediante destilación azeotrópica usando una trampa Dean Stark. El producto recuperado tenía un peso de 38,4 g y se analizó mediante cromatografía de gases. El producto consistía en el 66 % de  $(CF_3)_2CHOCH_2F$  y el 32 % de  $(CF_3)_2CHOCH_2Cl$ . La conversión fue del 72 % y el rendimiento fue del 89 %.

#### 10 Ejemplo 14

15 Una mezcla de 43,2 g de  $(CF_3)_2CHOCH_2Cl$  (0,2 mol), 11,6 g de fluoruro de potasio (0,2 mol), 10 g de agua, y 1 g de Aliquat HTA-1 se calentó con agitación en un autoclave de 100 cm<sup>3</sup> durante 1 hora a 100 °C. Se añadió agua para disolver las sales precipitadas, y el producto se recuperó mediante destilación azeotrópica usando una trampa Dean Stark. El producto recuperado tenía un peso de 40,3 g y se analizó mediante cromatografía de gases. El producto consistía en el 55 % de  $(CF_3)_2CHOCH_2F$  y el 43 % de  $(CF_3)_2CHOCH_2Cl$ . La conversión fue del 60 % y el rendimiento fue del 93 %.

#### Ejemplo 15

20 Una mezcla de 43,2 g de  $(CF_3)_2CHOCH_2Cl$  (0,2 mol), 11,6 g de fluoruro de potasio (0,2 mol), 1,56 g de  $KHF_2$  (0,02 mol), 10 g de agua, y 1 g de dicloruro de benciltrietilamonio se calentó con agitación en un autoclave de 100 cm<sup>3</sup> durante 3 horas a 100 °C. Se añadió agua para disolver las sales precipitadas, y el producto se recuperó mediante destilación azeotrópica usando una trampa Dean Stark. El producto recuperado tenía un peso de 37,7 g y se analizó mediante cromatografía de gases. El producto consistía en el 85,5 % de  $(CF_3)_2CHOCH_2F$  y el 9,5 % de  $(CF_3)_2CHOCH_2Cl$ . Se obtuvo el 4 % de  $(CF_3)_2CHOH$ . La conversión fue del 92 % y el rendimiento fue del 88 %.

#### Ejemplo 16

25 Una mezcla de 43,2 g de  $(CF_3)_2CHOCH_2Cl$  (0,2 mol), 11,6 g de fluoruro de potasio (0,2 mol), 1,56 g de  $KHF_2$  (0,02 mol), 10 g de agua, y 1 g de Aliquat HTA-1 se calentó con agitación en un autoclave de 100 cm<sup>3</sup> durante 3 horas a 100 °C. Se añadió agua para disolver las sales precipitadas, y el producto se recuperó mediante destilación azeotrópica usando una trampa Dean Stark. El producto recuperado tenía un peso de 37,6 g y se analizó mediante cromatografía de gases. El producto consistía en el 83 % de  $(CF_3)_2CHOCH_2F$  y el 15 % de  $(CF_3)_2CHOCH_2Cl$ . La conversión fue del 87 % y el rendimiento fue del 90 %.

#### Ejemplo 17

35 Una mezcla de 43,2 g de  $(CF_3)_2CHOCH_2Cl$  (0,2 mol), 11,6 g de fluoruro de potasio (0,2 mol), 1,56 g de  $KHF_2$  (0,02 mol), 20 g de agua, y 1 g de Aliquat HTA-1 se calentó con agitación en un autoclave de 100 cm<sup>3</sup> durante 3 horas a 100 °C. Se añadió agua para disolver las sales precipitadas, y el producto se recuperó mediante destilación azeotrópica usando una trampa Dean Stark. El producto recuperado tenía un peso de 39,2 g y se analizó mediante cromatografía de gases. El producto consistía en el 75,6 % de  $(CF_3)_2CHOCH_2F$  y el 23,3 % de  $(CF_3)_2CHOCH_2Cl$ . La conversión fue del 79 % y el rendimiento fue del 94 %.

#### Ejemplo 18

40 Una mezcla de 43,2 g de  $(CF_3)_2CHOCH_2Cl$  (0,2 mol), 11,6 g de fluoruro de potasio (0,2 mol), 1,56 g de  $KHF_2$  (0,02 mol), 10 g de agua, y 1 g de Aliquat HTA-1 se calentó con agitación en un autoclave de 100 cm<sup>3</sup> durante 5 horas a 100 °C. Se añadió agua para disolver las sales precipitadas, y el producto se recuperó mediante destilación azeotrópica usando una trampa Dean Stark. El producto recuperado tenía un peso de 38,6 g y se analizó mediante cromatografía de gases. El producto consistía en el 80 % de  $(CF_3)_2CHOCH_2F$  y el 16 % de  $(CF_3)_2CHOCH_2Cl$ . Se obtuvo el 25 % de  $(CF_3)_2CHOH$ . La conversión fue del 86 % y el rendimiento fue del 90 %.

#### 45 Ejemplo 19

50 Una mezcla de 43,2 g de  $(CF_3)_2CHOCH_2Cl$  (0,2 mol), 11,6 g de fluoruro de potasio (0,2 mol), 1,56 g de  $KHF_2$  (0,02 mol), 10 g de agua, y 1 g de Aliquat 175 se calentó con agitación en un autoclave de 100 cm<sup>3</sup> durante 3 horas a 100 °C. Se añadió agua para disolver las sales precipitadas, y el producto se recuperó mediante destilación azeotrópica usando una trampa Dean Stark. El producto recuperado tenía un peso de 38,3 g y se analizó mediante cromatografía de gases. El producto consistía en el 84 % de  $(CF_3)_2CHOCH_2F$  y el 11 % de  $(CF_3)_2CHOCH_2Cl$ . Se obtuvo el 3,8 % de  $(CF_3)_2CHOH$ . La conversión fue del 90 % y el rendimiento fue del 89 %.

#### Ejemplo 20

Una mezcla de 43,2 g de  $(CF_3)_2CHOCH_2Cl$  (0,2 mol), 11,6 g de fluoruro de potasio (0,2 mol), 1,56 g de  $KHF_2$  (0,02

mol), 5 g de agua, y 1 g de Aliquat HTA-1 se calentó con agitación en un autoclave de 100 cm<sup>3</sup> durante 3 horas a 100 °C. Se añadió agua para disolver las sales precipitadas, y el producto se recuperó mediante destilación azeotrópica usando una trampa Dean Stark. El producto recuperado tenía un peso de 37,1 g y se analizó mediante cromatografía de gases. El producto consistía en el 80,6 % de (CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHOCH<sub>2</sub>F y 15,6 % de (CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHOCH<sub>2</sub>Cl. Se obtuvo el 2,6 % de (CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHOH. La conversión fue del 87 % y el rendimiento fue del 87 %.

#### Ejemplo 21

Una mezcla de 21,6 g de (CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHOCH<sub>2</sub>Cl (0,1 mol), 17,4 g de fluoruro de potasio (0,3 mol), 40 g de agua, y 1 g de Aliquat 336 se calentó con agitación en un autoclave de 100 cm<sup>3</sup> durante 16 horas a 60 °C. Se añadió agua para disolver las sales precipitadas, y el producto se recuperó mediante destilación azeotrópica usando una trampa Dean Stark. El producto recuperado tenía un peso de 17,3 g y se analizó mediante cromatografía de gases. El producto consistía en el 75 % de (CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHOCH<sub>2</sub>F y el 21 % de (CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHOCH<sub>2</sub>Cl. Se obtuvo el 0,5 % de (CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHOH. La conversión fue del 83 % y el rendimiento fue del 78 %.

#### Ejemplo 22

Una mezcla de 21,6 g de (CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHOCH<sub>2</sub>Cl (0,1 mol), 8,7 g de fluoruro de potasio (0,15 mol), 10 g de agua, y 1 g de Aliquat 336 se calentó con agitación en un autoclave de 100 cm<sup>3</sup> durante 16 horas a 60 °C. Se añadió agua para disolver las sales precipitadas, y el producto se recuperó mediante destilación azeotrópica usando una trampa Dean Stark. El producto recuperado tenía un peso de 17 g y se analizó mediante cromatografía de gases. El producto consistía en el 68 % de (CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHOCH<sub>2</sub>F y el 28 % de (CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHOCH<sub>2</sub>Cl. Se obtuvo el 0,5 % de (CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHOH. La conversión fue del 78 % y el rendimiento fue del 74 %.

#### Ejemplo 23

Una mezcla de 21,6 g de (CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHOCH<sub>2</sub>Cl (0,1 mol), 8,7 g de fluoruro de potasio (0,15 mol), 10 g de agua, y 2 g de Aliquat 336 se calentó con agitación en un autoclave de 100 cm<sup>3</sup> durante 16 horas a 60 °C. Se añadió agua para disolver las sales precipitadas, y el producto se recuperó mediante destilación azeotrópica usando una trampa Dean Stark. El producto recuperado tenía un peso de 17,5 g y se analizó mediante cromatografía de gases. El producto consistía en el 74,7 % de (CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHOCH<sub>2</sub>F y el 17 % de (CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHOCH<sub>2</sub>Cl. La conversión fue del 86 % y el rendimiento fue del 76 %.

#### Ejemplo 24

Una mezcla de 21,6 g de (CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHOCH<sub>2</sub>Cl (0,1 mol), 8,7 g de fluoruro de potasio (0,15 mol), 10 g de agua, y 1 g de Aliquat 336 se calentó con agitación en un autoclave de 100 cm<sup>3</sup> durante 3 horas a 100 °C. Se añadió agua para disolver las sales precipitadas, y el producto se recuperó mediante destilación azeotrópica usando una trampa Dean Stark. El producto recuperado tenía un peso de 17,6 g y se analizó mediante cromatografía de gases. El producto consistía en el 92,2 % de (CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHOCH<sub>2</sub>F y el 3,8 % de (CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHOCH<sub>2</sub>Cl. La conversión fue del 97 % y el rendimiento fue del 84 %.

#### Ejemplo 25

Una mezcla de 21,6 g de (CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHOCH<sub>2</sub>Cl (0,1 mol), 6,38 g de fluoruro de potasio (0,11 mol), 10 g de agua, y 1 g de Aliquat 336 se calentó con agitación en un autoclave de 100 cm<sup>3</sup> durante 3 horas a 100 °C. Se añadió agua para disolver las sales precipitadas, y el producto se recuperó mediante destilación azeotrópica usando una trampa Dean Stark. El producto recuperado tenía un peso de 17 g y se analizó mediante cromatografía de gases. El producto consistía en el 84 % de (CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHOCH<sub>2</sub>F y el 11 % de (CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHOCH<sub>2</sub>Cl. La conversión fue del 91 % y el rendimiento fue del 78 %.

#### Ejemplo 26

Una mezcla de 21,6 g de (CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHOCH<sub>2</sub>Cl (0,1 mol), 8,7 g de fluoruro de potasio (0,15 mol), 10 g de agua, y 1 g de Aliquat 100 se calentó con agitación en un autoclave de 100 cm<sup>3</sup> durante 15 horas a 60 °C. Se añadió agua para disolver las sales precipitadas, y el producto se recuperó mediante destilación azeotrópica usando una trampa Dean Stark. El producto recuperado tenía un peso de 18,3 g y se analizó mediante cromatografía de gases. El producto consistía en el 77 % de (CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHOCH<sub>2</sub>F y el 20 % de (CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHOCH<sub>2</sub>Cl. La conversión fue del 83 % y el rendimiento fue del 85 %.

#### Ejemplo 27

Una mezcla de 21,6 g de (CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHOCH<sub>2</sub>Cl (0,1 mol), 8,7 g de fluoruro de potasio (0,15 mol), 10 g de agua, y 1 g de Aliquat 100 se calentó con agitación en un autoclave de 100 cm<sup>3</sup> durante 3 horas a 100 °C. Se añadió agua para disolver las sales precipitadas, y el producto se recuperó mediante destilación azeotrópica usando una trampa Dean Stark. El producto recuperado tenía un peso de 17,7 g y se analizó mediante cromatografía de gases. El producto consistía en el 87 % de (CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHOCH<sub>2</sub>F y el 8 % de (CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHOCH<sub>2</sub>Cl. Se obtuvo el 2,6 % de (CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHOH. La conversión fue del 93 % y el rendimiento fue del 83 %.

**Ejemplo 28**

Una mezcla de 21,6 g de  $(CF_3)_2CHOCH_2Cl$  (0,1 mol), 8,7 g de fluoruro de potasio (0,15 mol), 20 g de agua, y 1,7 g de Aliquat 100 se calentó con agitación en un autoclave de 100 cm<sup>3</sup> durante 15 horas a 60 °C. Se añadió agua para disolver las sales precipitadas, y el producto se recuperó mediante destilación azeotrópica usando una trampa Dean Stark. El producto recuperado tenía un peso de 18,2 g y se analizó mediante cromatografía de gases. El producto consistía en el 75 % de  $(CF_3)_2CHOCH_2F$  y el 23 % de  $(CF_3)_2CHOCH_2Cl$ . Se obtuvo el 0,4 % de  $(CF_3)_2CHOH$ . La conversión fue del 81 % y el rendimiento fue del 85 %.

**Ejemplo 29**

Una mezcla de 21,6 g de  $(CF_3)_2CHOCH_2Cl$  (0,1 mol), 6,38 g de fluoruro de potasio (0,11 mol), 10 g de agua, y 1 g de Aliquat 336 se calentó con agitación en un autoclave de 100 cm<sup>3</sup> durante 3 horas a 100 °C. Se añadió agua para disolver las sales precipitadas, y el producto se recuperó mediante destilación azeotrópica usando una trampa Dean Stark. El producto recuperado tenía un peso de 18,1 g y se analizó mediante cromatografía de gases. El producto consistía en el 81 % de  $(CF_3)_2CHOCH_2F$  y el 15 % de  $(CF_3)_2CHOCH_2Cl$ . Se obtuvo el 1,5 % de  $(CF_3)_2CHOH$ . La conversión fue del 87 % y el rendimiento fue del 85 %.

**Ejemplo 30**

Una mezcla de 21,6 g de  $(CF_3)_2CHOCH_2Cl$  (0,1 mol), 6,38 g de fluoruro de potasio (0,11 mol), 20 g de agua, y 1 g de Aliquat 336 se calentó con agitación en un autoclave de 100 cm<sup>3</sup> durante 5 horas a 100 °C. Se añadió agua para disolver las sales precipitadas, y el producto se recuperó mediante destilación azeotrópica usando una trampa Dean Stark. El producto recuperado tenía un peso de 16,8 g y se analizó mediante cromatografía de gases. El producto consistía en el 78 % de  $(CF_3)_2CHOCH_2F$  y el 10 % de  $(CF_3)_2CHOCH_2Cl$ . Se obtuvo el 9,9 % de  $(CF_3)_2CHOH$ . La conversión fue del 92 % y el rendimiento fue del 71 %.

**Ejemplo 31**

Una mezcla de 43,2 g de  $(CF_3)_2CHOCH_2Cl$  (0,2 mol), 12,76 g de fluoruro de potasio (0,22 mol), 10 g de agua, y 2 g de Aliquat 336 se calentó con agitación en un autoclave de 100 cm<sup>3</sup> durante 3 horas a 100 °C. Se añadió agua para disolver las sales precipitadas, y el producto se recuperó mediante destilación azeotrópica usando una trampa Dean Stark. El producto recuperado tenía un peso de 362 g y se analizó mediante cromatografía de gases. El producto consistía en el 79 % de  $(CF_3)_2CHOCH_2F$  y el 15 % de  $(CF_3)_2CHOCH_2Cl$ . Se obtuvo el 2,5 % de  $(CF_3)_2CHOH$ . La conversión fue del 87 % y el rendimiento fue del 82 %.

**Ejemplo 32**

Una mezcla de 21,6 g de  $(CF_3)_2CHOCH_2Cl$  (0,1 mol), 6,38 g de fluoruro de potasio (0,11 mol), 10 g de agua, y 1 g de Aliquat 336 se calentó con agitación en un autoclave de 100 cm<sup>3</sup> durante 6 horas a 100 °C. Se añadió agua para disolver las sales precipitadas, y el producto se recuperó mediante destilación azeotrópica usando una trampa Dean Stark. El producto recuperado tenía un peso de 18,6 g y se analizó mediante cromatografía de gases. El producto consistía en el 78,3 % de  $(CF_3)_2CHOCH_2F$  y el 17 % de  $(CF_3)_2CHOCH_2Cl$ . Se obtuvo el 1,4 % de  $(CF_3)_2CHOH$ . La conversión fue del 85 % y el rendimiento fue del 86 %.

**Ejemplo 33**

Una mezcla de 21,6 g de  $(CF_3)_2CHOCH_2Cl$  (0,1 mol), 8,7 g de fluoruro de potasio (0,15 mol), 10 g de agua, y 1 g de Aliquat 336 se calentó con agitación en un autoclave de 100 cm<sup>3</sup> durante 3 horas a 100 °C. Se añadió agua para disolver las sales precipitadas, y el producto se recuperó mediante destilación azeotrópica usando una trampa Dean Stark. El producto recuperado tenía un peso de 16,9 g y se analizó mediante cromatografía de gases. El producto consistía en el 90,3 % de  $(CF_3)_2CHOCH_2F$  y el 6,2 % de  $(CF_3)_2CHOCH_2Cl$ . Se obtuvo el 0,23 % de  $(CF_3)_2CHOH$ . La conversión fue del 95 % y el rendimiento fue del 80 %.

**Ejemplo 34**

Una mezcla de 21,6 g de  $(CF_3)_2CHOCH_2Cl$  (0,1 mol), 8,7 g de fluoruro de potasio (0,15 mol), 10 g de agua, y 0,5 g de Aliquat 336 se calentó con agitación en un autoclave de 100 cm<sup>3</sup> durante 3 horas a 100 °C. Se añadió agua para disolver las sales precipitadas, y el producto se recuperó mediante destilación azeotrópica usando una trampa Dean Stark. El producto recuperado tenía un peso de 17,5 g y se analizó mediante cromatografía de gases. El producto consistía en el 80,5 % de  $(CF_3)_2CHOCH_2F$  y el 15 % de  $(CF_3)_2CHOCH_2Cl$ . Se obtuvo el 0,12 % de  $(CF_3)_2CHOH$ . La conversión fue del 88 % y el rendimiento fue del 80 %.

**Ejemplo 35**

Una mezcla de 21,6 g de  $(CF_3)_2CHOCH_2Cl$  (0,1 mol), 6,38 g de fluoruro de potasio (0,11 mol), 10 g de agua, y 1 g de Aliquat 336 se calentó con agitación en un autoclave de 100 cm<sup>3</sup> durante 3 horas a 120 °C. Se añadió agua para disolver las sales precipitadas, y el producto se recuperó mediante destilación azeotrópica usando una trampa Dean Stark. El producto recuperado tenía un peso de 16,8 g y se analizó mediante cromatografía de gases. El producto

consistía en el 88,6 % de  $(CF_3)_2CHOCH_2F$  y el 6,8 % de  $(CF_3)_2CHOCH_2Cl$ . Se obtuvo el 2,1 % de  $(CF_3)_2CHOH$ . La conversión fue del 95 % y el rendimiento fue del 79 %.

#### Ejemplo 36

5 Una mezcla de 43,2 g de  $(CF_3)_2CHOCH_2Cl$  (0,2 mol), 12,8 g de fluoruro de potasio (0,22 mol), 7,92 g de agua, y 1 g de cloruro de tetraetilamonio se calentó con agitación en un autoclave de 100 cm<sup>3</sup> durante 3 horas a 100 °C. Se añadió agua para disolver las sales precipitadas, y el producto se recuperó mediante destilación azeotrópica usando una trampa Dean Stark. El producto recuperado tenía un peso de 37 g y se analizó mediante cromatografía de gases. El producto consistía en el 79 % de  $(CF_3)_2CHOCH_2F$  y el 17 % de  $(CF_3)_2CHOCH_2Cl$ . La conversión fue del 85 % y el rendimiento fue del 86 %.

#### 10 Ejemplo 37

Una mezcla de 43,2 g de  $(CF_3)_2CHOCH_2Cl$  (0,2 mol), 20,7 g de fluoruro de potasio dihidratado (0,22 mol), y 1 g de Aliquat HTA-1 se calentó con agitación en un autoclave de 100 cm<sup>3</sup> durante 3 horas a 100 °C. El producto se recuperó mediante destilación azeotrópica en agua usando una trampa Dean Stark. El producto recuperado tenía un peso de 37 g y se analizó mediante cromatografía de gases. El producto consistía en el 67 % de  $(CF_3)_2CHOCH_2F$  y el 31 % de  $(CF_3)_2CHOCH_2Cl$ . La conversión fue del 73 % y el rendimiento fue del 85 %.

#### Ejemplo 38

20 Una mezcla de 43,2 g de  $(CF_3)_2CHOCH_2Cl$  (0,2 mol), 18,8 g de fluoruro de potasio dihidratado (0,2 mol), y 1 g de Aliquat HTA-1 se calentó con agitación en un autoclave de 100 cm<sup>3</sup> durante 3 horas a 100 °C. El producto se recuperó mediante destilación azeotrópica en agua usando una trampa Dean Stark. El producto recuperado tenía un peso de 38 g y se analizó mediante cromatografía de gases. El producto consistía en el 69 % de  $(CF_3)_2CHOCH_2F$  y el 29 % de  $(CF_3)_2CHOCH_2Cl$ . La conversión fue del 74 % y el rendimiento fue del 88 %.

#### Ejemplo 39

25 Una mezcla de 43,2 g de  $(CF_3)_2CHOCH_2Cl$  (0,2 mol), 18,8 g de fluoruro de potasio dihidratado (0,2 mol), 1,56 g (0,02 mol) de  $KHF_2$ , y 1 g de Aliquat HTA-1 se calentó con agitación en un autoclave de 100 cm<sup>3</sup> durante 13 horas a 100 °C. El producto se recuperó mediante destilación azeotrópica en agua usando una trampa Dean Stark. El producto recuperado tenía un peso de 37,8 g y se analizó mediante cromatografía de gases. El producto consistía en el 79,4 % de  $(CF_3)_2CHOCH_2F$  y el 17,8 % de  $(CF_3)_2CHOCH_2Cl$ . Se obtuvo el 1,6 % de  $(CF_3)_2CHOH$ . La conversión fue del 84 % y el rendimiento fue del 89 %.

#### Ejemplo 40

30 Una mezcla de 43,2 g de  $(CF_3)_2CHOCH_2Cl$  (0,2 mol), 20,7 g de fluoruro de potasio dihidratado (0,22 mol), y 1 g de cloruro de tetraetilamonio se calentó con agitación en un autoclave de 100 cm<sup>3</sup> durante 3 horas a 100 °C. El producto se recuperó mediante destilación azeotrópica en agua usando una trampa Dean Stark. El producto recuperado tenía un peso de 37 g y se analizó mediante cromatografía de gases. El producto consistía en el 79 % de  $(CF_3)_2CHOCH_2F$  y el 17 % de  $(CF_3)_2CHOCH_2Cl$ . Se obtuvo el 0,08 % de  $(CF_3)_2CHOH$ . La conversión fue del 85 % y el rendimiento fue del 86 %.

#### Ejemplo 41

40 Una mezcla de 43,2 g de  $(CF_3)_2CHOCH_2Cl$  (0,2 mol), 18,8 g de fluoruro de potasio dihidratado (0,2 mol), 1,56 g (0,02 mol) de  $KHF_2$ , y 1 g de Aliquat HTA-1 se calentó con agitación en un autoclave de 100 cm<sup>3</sup> durante 6 horas a 100 °C. El producto se recuperó lavando con agua. El producto recuperado tenía un peso de 35,8 g y se analizó mediante cromatografía de gases. El producto consistía en el 89 % de  $(CF_3)_2CHOCH_2F$  y el 8 % de  $(CF_3)_2CHOCH_2Cl$ . Se obtuvo el 22 % de  $(CF_3)_2CHOH$ . La conversión fue del 93 % y el rendimiento fue del 86 %.

#### Ejemplo 42

45 Una mezcla de 43,2 g de  $(CF_3)_2CHOCH_2Cl$  (0,2 mol), 18,8 g de fluoruro de potasio dihidratado (0,2 mol), y 1 g de Aliquat HTA-1 se calentó con agitación en un autoclave de 100 cm<sup>3</sup> durante 6 horas a 100 °C. El producto se recuperó mediante destilación azeotrópica en agua usando una trampa Dean Stark. El producto recuperado tenía un peso de 37,6 g y se analizó mediante cromatografía de gases. El producto consistía en el 73 % de  $(CF_3)_2CHOCH_2F$  y el 20 % de  $(CF_3)_2CHOCH_2Cl$ . Se obtuvo el 4 % de  $(CF_3)_2CHOH$ . La conversión fue del 83 % y el rendimiento fue del 83 %.

#### Ejemplo 43

50 Una mezcla de 43,2 g de  $(CF_3)_2CHOCH_2Cl$  (0,2 mol), 20,7 g de fluoruro de potasio dihidratado (0,22 mol), y 1 g de Aliquat HTA-1 se calentó con agitación en un autoclave de 100 cm<sup>3</sup> durante 3 horas a 100 °C. El producto se recuperó mediante destilación azeotrópica en agua usando una trampa Dean Stark. El producto recuperado tenía un peso de 37,3 g y se analizó mediante cromatografía de gases. El producto consistía en el 77 % de  $(CF_3)_2CHOCH_2F$

y el 18 % de  $(\text{CF}_3)_2\text{CHOCH}_2\text{Cl}$ . Se obtuvo el 3 % de  $(\text{CF}_3)_2\text{CHOH}$ . La conversión fue del 84 % y el rendimiento fue del 85 %.

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Un procedimiento para la preparación de  $(CF_3)_2CHOCH_2F$  (sevoflurano), comprendiendo dicho procedimiento la formación de una mezcla de reacción de  $(CF_3)_2CHOCH_2Cl$ , fluoruro de potasio, agua y un catalizador de transferencia de fase, y sin la presencia de un codisolvente orgánico, en el que el catalizador de transferencia de fase se selecciona entre el grupo que consiste en: sales de amonio cuaternario, sales de fosfonio cuaternario y éteres corona, de manera que se forma sevoflurano.
2. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que se hidroliza menos del 5 % en peso del  $(CF_3)_2CHOCH_2Cl$  cargado en el recipiente de reacción.
- 10 3. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que más del 50 % en cantidad molar del  $(CF_3)_2CHOCH_2Cl$  consumido en la reacción se convierte en sevoflurano.
4. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la mezcla de reacción se calienta a una temperatura en el intervalo comprendido entre 60 °C y 100 °C, la presión está en el intervalo entre 101 y 824 kPa (0 psig a 105 psig), y el tiempo está en el intervalo de 3 a 16 horas.
- 15 5. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la mezcla comprende adicionalmente ácido clorhídrico, ácido fluorhídrico u otro ácido orgánico o inorgánico en una cantidad en el intervalo del 1 al 3 % basado en el peso del  $(CF_3)_2CHOCH_2Cl$  cargado en el recipiente de reacción.
6. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la mezcla de reacción comprende adicionalmente bifluoruro de potasio ( $KHF_2$ ) o una sal hidratada de fluoruro de potasio.
- 20 7. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la cantidad molar de fluoruro de potasio por mol de  $(CF_3)_2CHOCH_2Cl$  añadido es superior a 0,1:1, el catalizador de transferencia de fase está presente en cantidades superiores al 0,25 % basado en el peso del  $(CF_3)_2CHOCH_2Cl$  cargado en el recipiente de reacción, y el agua está presente en cantidades tales que el peso de fluoruro de potasio al peso combinado del fluoruro de potasio y del agua es superior al 25 %; en el que se forma sevoflurano.
- 25 8. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7, que comprende adicionalmente el calentamiento de la mezcla de reacción hasta una temperatura en el intervalo de 60 °C a 100 °C, en el que la presión de la reacción está en el intervalo de 101 a 824 kPa (0 psig a 105 psig).
9. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 8, que adicionalmente comprende la etapa de separación del sevoflurano así formado.
- 30 10. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7, en el que la cantidad molar de fluoruro de potasio está en el intervalo comprendido entre 1:1 a 2:1 mol de fluoruro de potasio por mol de  $(CF_3)_2CHOCH_2Cl$  en el recipiente de reacción, la cantidad de catalizador de transferencia de fase está en el intervalo del 1 al 5 % basado en el peso de  $(CF_3)_2CHOCH_2Cl$  en la mezcla de reacción, y la cantidad de agua está en el intervalo comprendido entre el 10 y el 50 % basado en el peso de  $(CF_3)_2CHOCH_2Cl$  en la mezcla de reacción.
- 35 11. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7, en el que la mezcla comprende adicionalmente ácido clorhídrico, ácido fluorhídrico u otro ácido orgánico o inorgánico en una cantidad en el intervalo del 1 al 3 % basado en el peso del  $(CF_3)_2CHOCH_2Cl$  cargado en el recipiente de reacción.
12. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7, en el que la mezcla de reacción comprende adicionalmente bifluoruro de potasio ( $KHF_2$ ) o una sal hidratada de fluoruro de potasio.
- 40 13. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7, en el que se hidroliza menos del 5 % en peso del  $(CF_3)_2CHOCH_2Cl$  cargado en el recipiente de reacción y más del 50 % de la cantidad molar del  $(CF_3)_2CHOCH_2Cl$  consumido en la reacción se convierte en sevoflurano.
14. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, que adicionalmente comprende la etapa de separación del sevoflurano así formado.
- 45 15. El procedimiento de la reivindicación 1 o la reivindicación 7 en el que la sal de amonio cuaternario se selecciona entre el grupo que consiste en: cloruro de metiltetrabutilamonio, cloruro de tricaprilmetilamonio y cloruro de benciltrietilamonio.
16. El procedimiento de la reivindicación 1 o 7 en el que la sal de fosfonio cuaternario se selecciona entre el grupo que consiste en: cloruro de butiltrifenilfosfonio y bromuro de metiltrifenilfosfonio.
- 50 17. El procedimiento de la reivindicación 1 o la reivindicación 7 en el que el éter corona se selecciona entre el grupo que consiste en: 18-corona-6 y dibenzo-18-corona-6.