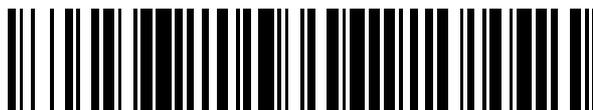


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 597 438**

51 Int. Cl.:

C07C 69/708 (2006.01)

C07C 41/18 (2006.01)

C07C 41/22 (2006.01)

C07C 43/12 (2006.01)

C07C 67/307 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.11.2008 PCT/JP2008/070164**

87 Fecha y número de publicación internacional: **22.05.2009 WO09063783**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.11.2008 E 08849207 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.08.2016 EP 2216320**

54 Título: **Éster de ácido carboxílico novedoso, uso del mismo y método para producir el mismo**

30 Prioridad:

13.11.2007 JP 2007294050

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

18.01.2017

73 Titular/es:

**DAIKIN INDUSTRIES, LTD. (100.0%)
UMEDA CENTER BUILDING 4-12, NAKAZAKI-
NISHI 2-CHOME, KITA-KU, OSAKA-SHI
OSAKA 530-8323, JP**

72 Inventor/es:

**YAMAMOTO, YOSHIHIRO y
OHTSUKA, TATSUYA**

74 Agente/Representante:

FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás

ES 2 597 438 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

Éster de ácido carboxílico novedoso, uso del mismo y método para producir el mismo

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un éster de ácido α -clorometoxicarboxílico novedoso que es útil como producto intermedio de sevoflurano, a un procedimiento para producir el mismo y a un procedimiento para producir sevoflurano que usa el éster de ácido α -clorometoxicarboxílico.

10

Antecedentes

El 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-metoxipropano, representado por la fórmula química: $(CF_3)_2CH(OCH_3)$, es un material que es útil como material de partida para el anestésico sevoflurano (véanse los documentos de patente 1, 2, etc., enumerados a continuación). La producción de sevoflurano a un bajo coste es un tema importante y se han contemplado hasta ahora diversos métodos.

Por ejemplo, el documento de patente 1 enumerado a continuación divulga un método en el que 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propilmetiléter, que se obtiene por la metilación de hexafluoroisopropanol (HFIP), se hace reaccionar con gas cloro para producir 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propil clorometil éter, y este compuesto resultante se hace reaccionar entonces con KF en un disolvente orgánico para producir sevoflurano; un método en el que 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propil metil éter se hace reaccionar con BrF_3 ; y un método en el que HFIP se hace reaccionar con fluoruro de hidrógeno y formaldehído.

Sin embargo, la reacción descrita anteriormente en la que el clorometil éter se flura con KF tiene el inconveniente de requerir una reacción prolongada y una alta temperatura y, por tanto, supone problemas para la implementación a escala industrial. El método en el que el metil éter se hace reaccionar con BrF_3 requiere la manipulación de BrF_3 , que es peligroso y, por tanto, no es adecuado para la producción en masa. El método en el que HFIP se hace reaccionar con fluoruro de hidrógeno y formaldehído sufre de un bajo rendimiento que se debe a la formación de un poliéter como un subproducto.

Para solucionar estos problemas, el documento de patente 3 enumerado a continuación, por ejemplo, divulga un método en el que fluoruro de hidrógeno y paraformaldehído se hacen reaccionar con HFIP en presencia de ácido sulfúrico. Además, el documento de patente 2 enumerado a continuación divulga un método en el que el metil éter de HFIP se hace reaccionar con gas cloro para producir 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propil clorometil éter, que se hace reaccionar entonces con fluoruro de hidrógeno y amina.

Con respecto al método en el que fluoruro de hidrógeno y paraformaldehído se hacen reaccionar con HFIP en presencia de ácido sulfúrico, se han realizado las siguientes invenciones como métodos para mejorar el rendimiento adicionalmente.

Por ejemplo, el documento de patente 4 enumerado a continuación divulga un procedimiento en el que un compuesto de poliéter formado como subproducto durante la reacción, se hace reaccionar con fluoruro de hidrógeno y un acelerador de reacción tal como ácido sulfúrico o similar para producir sevoflurano. El documento de patente 5 enumerado a continuación divulga un procedimiento en el que fluoruro de hidrógeno y paraformaldehído se hacen reaccionar con HFIP en presencia de ácido sulfúrico, y el sevoflurano formado se separa de la mezcla en equilibrio mediante destilación o extracción, aumentando así el rendimiento.

Además, el documento de patente 6 da a conocer un procedimiento en el que HFIP se hace reaccionar con bis(fluorometil)éter en presencia de un ácido.

Además de los procedimientos descritos anteriormente, se conocen numerosos procedimientos de producción de sevoflurano y la mayoría de estos procedimientos usan HFIP como material de partida. Como procedimiento para producir HFIP, se conoce un procedimiento en el que hexafluoroacetona o su hidrato se reduce con hidrógeno en presencia de un catalizador (véanse los documentos de patente 7, 8, etc., enumerados a continuación). Como procedimientos para producir hexafluoroacetona, se conocen un procedimiento en el que óxido de hexafluoropropileno se redispone en presencia de un catalizador (documento de patente 9) y un procedimiento en el que hexafluoroacetona se flura con fluoruro de hidrógeno (documento de patente 10). El primer procedimiento, sin embargo, tiene un problema porque el material de partida, es decir, óxido de hexafluoropropileno es caro. El último procedimiento también tiene problemas porque los métodos de purificación para separar la hexafluoroacetona resultante del ácido clorhídrico, para separar el subproducto clorofluoroacetona, y similares son complicados, haciendo que el procedimiento sea costoso.

En vista de estas circunstancias, se han hecho intentos de producir hexafluoroacetona a bajo coste. Los procedimientos que están llamando la atención, en particular, son los que usan, como materiales de partida, $(CF_3)_2CHCF_2OCH_3$ (2H-octafluoroisobutil metil éter; a continuación en el presente documento abreviado a "OIME")

obtenido haciendo reaccionar metanol con octafluoroisobuteno, es decir, un subproducto de hexafluoropropeno que se produce en masa como monómero para fluororesinas; $(CF_3)_2C=CFOCH_3$ (heptafluoroisobutenil metil éter; a continuación en el presente documento abreviado a "HIME") obtenido eliminando HF de OIME; y similares.

5 El documento de patente 11, por ejemplo, divulga un procedimiento para producir hidrato de hexafluoroacetona, en el que HIME se hace reaccionar con oxígeno bajo fotorradiación.

El documento de patente 12 divulga un procedimiento para producir hexafluoroacetona o su hidrato, en el que OIME o HIME se hace reaccionar con oxígeno en presencia de un catalizador de carbón activado.

10 El documento de patente 13 divulga un procedimiento para producir hexafluoroacetona, en el que OIME se hace reaccionar con trietilamina para producir oxima de hexafluoroacetona, que se hidroliza entonces con ácido.

15 El documento de patente 14 divulga un procedimiento para producir hidrato de hexafluoroacetona, en el que $(CF_3)_2C(OH)CO_2CH_3$ (3,3,3-trifluoro-2-trifluorometil-2-hidroxipropionato de metilo; a continuación en el presente documento abreviado a "MTTHP") se hidroliza y entonces se descarboxila haciendo reaccionar el producto hidrolizado con un agente halogenante.

20 El procedimiento utiliza la foto-oxidación de HIME, sin embargo, tiene problemas porque es difícil realizar industrialmente la fotorradiación y porque el rendimiento es bajo. El procedimiento de oxidación que usa un catalizador de carbón activado tiene problemas, tales como la incapacidad de realizar una operación a largo plazo debido a la degradación significativa del catalizador, baja selectividad de hexafluoroacetona, y similares. Además, el procedimiento en el que OIME se hace reaccionar con trietilamina para producir una oxima tiene un problema porque la trietilamina, que es un material de partida auxiliar, es cara. El procedimiento en el que MTTHP se hidroliza y entonces se descarboxila mediante halogenación, usa un material de partida auxiliar económico y tiene un alto rendimiento, pero tiene el inconveniente de requerir un gran número de etapas.

25 Los procedimientos para producir HFIP a bajo coste sin usar hexafluoroacetona como producto intermedio se han examinado de la siguiente manera.

30 Por ejemplo, el documento de patente 15 divulga un procedimiento para producir HFIP, que comprende sintetizar MTTHP mediante la oxidación de HIME, hidrolizar el MTTHP resultante y descarboxilar el producto hidrolizado en presencia de un disolvente prótico. Sin embargo, después de que los presentes inventores recrearon el experimento, se encontró que este procedimiento da como resultado un rendimiento bajo debido a la formación de $CF_3(HCF_2)C=O$ (pentafluoroacetona) como subproducto durante la descarboxilación.

35 Los documentos EP0901999, WO2006/055748 y US4996371 también divulgan la preparación de sevoflurano.

40 Tal como se describió anteriormente, aunque la producción a bajo coste de hexafluoroacetona o HFIP es un tema importante, todavía deben obtenerse resultados satisfactorios.

45 Por consiguiente, para producir sevoflurano a bajo coste hay un gran deseo para el desarrollo de un procedimiento de producción de hexafluoroacetona o HFIP a bajo coste, o el desarrollo de un procedimiento de producción de sevoflurano sin usar estos productos intermedios.

Documento de patente 1: patente estadounidense nº 3.683.092

Documento de patente 2: publicación de patente japonesa no examinada nº H11-116521

50 Documento de patente 3: patente estadounidense nº 4.250.334

Documento de patente 4: WO 97/30961

55 Documento de patente 5: patente estadounidense nº 6.469.21

Documento de patente 6: patente estadounidense nº 5.990.359

Documento de patente 7: publicación de patente japonesa examinada nº S61-25694

60 Documento de patente 8: publicación de patente japonesa no examinada nº H6-184025

Documento de patente 9: patente estadounidense nº 3.321.515

65 Documento de patente 10: patente estadounidense nº 3.544.633

Documento de patente 11: publicación de patente japonesa no examinada nº S61-277645

Documento de patente 12: publicación de patente japonesa no examinada nº H1-203339

Documento de patente 13: patente estadounidense nº 5.466.879

Documento de patente 14: publicación de patente japonesa no examinada nº 2005-306747

Documento de patente 15: publicación de patente japonesa no examinada 2002-234860

Descripción de la invención

Objeto que va a lograrse mediante la invención

La presente invención se realizó en vista del estado actual descrito anteriormente de la técnica anterior. Un objeto principal de la presente invención es proporcionar un procedimiento capaz de la producción eficaz y a bajo coste de 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropil fluorometil éter (sevoflurano), que se conoce como compuesto que tiene propiedades anestésicas y un compuesto novedoso útil en la producción del compuesto mencionado anteriormente.

Medios para lograr el objeto

Los presentes inventores han llevado a cabo una investigación extensa para lograr el objeto mencionado anteriormente. Como resultado, han encontrado que un compuesto novedoso, el éster de ácido α -clorometoxicarboxílico, puede producirse usando un compuesto conocido, el éster de ácido 3,3,3-trifluoro-2-trifluorometil-2-metoxipropiónico, como material de partida, y haciendo reaccionar el grupo metoxi con cloro. Además, los presentes inventores encontraron que, al hacer reaccionar el éster de ácido α -clorometoxicarboxílico con fluoruros de metales alcalinos como agente fluorante, la reacción de descarboxilación tiene lugar junto con la reacción de intercambio de halógenos, y el 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropil fluorometil éter (sevoflurano) deseado puede producirse de manera eficaz mediante un procedimiento relativamente sencillo. Los presentes inventores completaron la presente invención basándose en estos hallazgos.

En otras palabras, la presente invención proporciona el siguiente éster de ácido α -clorometoxicarboxílico, un procedimiento para producir el mismo y un procedimiento para producir 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropil fluorometil éter (sevoflurano) a partir del éster de ácido α -clorometoxicarboxílico.

1. Un éster de ácido α -clorometoxicarboxílico representado por la fórmula general (1): $(CF_3)_2C(OCH_2Cl)COOR$, en la que R es un grupo hidrocarburo que puede sustituirse con al menos un átomo seleccionado del grupo constituido por átomos de halógeno, oxígeno, nitrógeno y azufre.

2. Un procedimiento para producir 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropil fluorometil éter representado por la fórmula química $(CF_3)_2CH(OCH_2F)$, que comprende fluorar y descarboxilar un éster de ácido α -clorometoxicarboxílico representado por la fórmula general (1): $(CF_3)_2C(OCH_2Cl)COOR$, en la que R es un grupo hidrocarburo que puede sustituirse con al menos un átomo seleccionado del grupo constituido por átomos de halógeno, oxígeno, nitrógeno y azufre.

3. El procedimiento para producir 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropil fluorometil éter tal como se definió en el punto 2, que comprende hacer reaccionar un éster de ácido α -clorometoxicarboxílico representado por la fórmula general (1): $(CF_3)_2C(OCH_2Cl)COOR$, en la que R es un grupo hidrocarburo que puede sustituirse con al menos un átomo seleccionado del grupo constituido por átomos de halógeno, oxígeno, nitrógeno y azufre, con un agente fluorante representado por la fórmula química $MF \cdot (HF)_n$, en la que M es H, Na, K, o Cs, y n es 0 o 1.

4. Un procedimiento para producir un éster de ácido α -clorometoxicarboxílico representado por la fórmula general (1): $(CF_3)_2C(OCH_2Cl)COOR$, en la que R es un grupo hidrocarburo que puede sustituirse con al menos un átomo seleccionado del grupo constituido por átomos de halógeno, oxígeno, nitrógeno y azufre, que comprende hacer reaccionar un éster de ácido α -metoxicarboxílico representado por la fórmula general (2): $(CF_3)_2C(OCH_3)COOR$, en la que R es tal como se definió anteriormente, con cloro molecular.

A continuación, se describen en primer lugar un éster de ácido α -clorometoxicarboxílico novedoso que es útil como un producto intermedio de 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropilfluorometiléter y un procedimiento para producir el mismo y, luego se describe un procedimiento para producir 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropilfluorometiléter a partir del éster de ácido α -clorometoxicarboxílico.

Éster de ácido α -clorometoxicarboxílico novedoso y procedimiento para producir el mismo

Según la presente invención, un éster de ácido α -clorometoxicarboxílico representado por la fórmula general (1): $(CF_3)_2C(OCH_2Cl)COOR$, en la que R es un grupo hidrocarburo que puede sustituirse con al menos un átomo

seleccionado del grupo constituido por átomos de halógeno, oxígeno, nitrógeno y azufre, puede obtenerse haciendo reaccionar un éster de ácido α -metoxicarboxílico representado por la fórmula general (2): $(CF_3)_2C(OCH_3)COOR$, en la que R es tal como se definió anteriormente, con cloro molecular.

- 5 En el éster de ácido α -metoxicarboxílico representado por la fórmula general (2): $(CF_3)_2C(OCH_3)COOR$, que se usa como material de partida, un grupo hidrocarburo representado por R puede ser alquilo C_1 - C_{10} , arilo y aralquilo.

De estos grupos, el alquilo es preferiblemente metilo, etilo, isopropilo, t-butilo o hexilo. El arilo es preferiblemente fenilo, naftilo, piridilo o clorofenilo. El aralquilo es preferiblemente bencilo o fenetilo. Entre ellos, el metilo es particularmente preferible debido a su bajo coste de producción.

10 Obsérvese que el éster de ácido α -metoxicarboxílico representado por la fórmula general (2): $(CF_3)_2C(OCH_3)COOR$ puede producirse usando, como material de partida, un éster de ácido hidroxicarboxílico representado por la fórmula general (3): $(CF_3)_2C(OH)COOR$, en la que R es tal como se definió anteriormente, que es un compuesto conocido divulgado en la solicitud de patente japonesa no examinada nº 2002-234860 y similares, y llevando a cabo la metilación convencional de un grupo hidroxilo en el que, por ejemplo, el grupo hidroxilo se convierte a alcóxido usando un hidróxido de metales alcalinos (Li, K, Na, etc.) y entonces se hace reaccionar con un agente de metilación tal como sulfato de dimetilo.

15 Según la presente invención, puede obtenerse un éster de ácido α -clorometoxicarboxílico representado por la fórmula general (1): $(CF_3)_2C(OCH_2Cl)COOR$ haciendo reaccionar el éster de ácido α -metoxicarboxílico representado por la fórmula general (2) descrita anteriormente con cloro molecular y clorando así el grupo metil éter en el éster de ácido α -metoxicarboxílico.

20 Por otro lado, por ejemplo, según un procedimiento para clorometilar un grupo hidroxilo usando cloruro de aluminio y trioxano divulgados en la patente estadounidense nº 6.100.434, cuando el éster de ácido α -hidroxicarboxílico representado por la fórmula general (3) descrita anteriormente: $(CF_3)_2C(OH)COOR$ se usó como material de partida, no se observó la generación del producto clorometilado deseado y sólo se recuperó el material de partida.

25 Sin embargo, la investigación por los presentes inventores mostró que, cuando el éster de ácido α -metoxicarboxílico representado por la fórmula general (2) descrita anteriormente: $(CF_3)_2C(OCH_3)COOR$ se hace reaccionar con cloro molecular, la cloración de grupo metil éter tiene lugar rápidamente y puede obtenerse un producto α -clorometilado.

30 Aunque la reacción entre el éster de ácido α -metoxicarboxílico representado por la fórmula general (2) y cloro molecular puede llevarse a cabo mediante la aplicación de calor o adición de varios iniciadores de reacciones radicalarias, es particularmente preferible llevar cabo la reacción mediante el uso de irradiación de luz cuyas condiciones de reacción pueden controlarse fácilmente.

35 La reacción bajo irradiación de luz puede realizarse, por ejemplo, burbujeando cloro a través del material de partida. La cantidad de cloro usado es preferiblemente de aproximadamente 0,1 a 1,7 equivalentes, más preferiblemente de 0,7 a 1,2 equivalentes, por equivalente de éster de ácido α -metoxicarboxílico representado por la fórmula general (2): $(CF_3)_2C(OCH_3)COOR$.

40 La reacción anterior puede llevarse a cabo en presencia o ausencia de un disolvente. Cuando se usa un disolvente, es preferible usar un disolvente, tal como tetracloruro de carbono, cloroformo, tetracloroetileno, ácido acético, disulfuro de carbono, etc., que es relativamente estable frente a cloro.

La temperatura de reacción es habitualmente de 0°C a 100°C , preferiblemente de 10°C a 50°C .

45 El tiempo de reacción se determina por el caudal de cloro. Debido a que la temperatura en el sistema de reacción aumenta a medida que aumenta el caudal de cloro, el tiempo de reacción tiene que fijarse de manera adecuada, teniendo en cuenta la condición de eliminación de calor.

50 Las condiciones de irradiación de luz no están particularmente limitadas. Por ejemplo, la reacción puede llevarse a cabo bajo irradiación de luz usando una lámpara de mercurio con un intervalo espectral de 200 nm a 600 nm. Aparte de una lámpara de mercurio, la irradiación de luz también puede realizarse usando, por ejemplo, una lámpara de wolframio-halógeno, una lámpara de xenón, una lámpara de mercurio-xenón, y similares.

55 El éster de ácido α -clorometoxicarboxílico representado por la fórmula general (1): $(CF_3)_2C(OCH_2Cl)COOR$, que se obtiene mediante el procedimiento descrito anteriormente, es un compuesto novedoso no divulgado en la bibliografía, y puede convertirse de manera eficaz en 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropil metil éter (sevoflurano) mediante un procedimiento descrito a continuación. Por consiguiente, el éster de ácido α -clorometoxicarboxílico es un compuesto que es útil como producto intermedio de sevoflurano.

60 **Procedimiento para producir 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropil fluorometil éter (sevoflurano)**

Según la presente invención, el 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropil fluorometil éter (sevoflurano) representado por la fórmula química $(CF_3)_2CH(OCH_2F)$, puede obtenerse sometiendo el éster de ácido α -clorometoxicarboxílico representado por la fórmula general(1) descrita anteriormente: $(CF_3)_2C(OCH_2Cl)COOR$, en la que R es tal como se definió anteriormente, a una reacción de intercambio de halógenos y a una reacción de descarboxilación.

Con el fin de desarrollar un método de síntesis de sevoflurano, los presentes inventores intentaron sintetizar 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropil clorometil éter (sevoclorano), que es un precursor de sevoflurano, hidrolizando y descarboxilando el éster de ácido α -clorometoxicarboxílico representado por la fórmula general (1) anterior. Sin embargo, la hidrólisis de un resto de clorometil éter tuvo lugar junto con la hidrólisis alcalina de un grupo éster, y no se observó la generación de sevoclorano.

Sin embargo, en un intento de sintetizar un éster de ácido α -fluorometoxicarboxílico representado por la fórmula general (4): $(CF_3)_2C(OCH_2F)COOR$, en la que R es tal como se definió anteriormente, mediante una reacción de intercambio de halógenos normal usando, como material de partida, el éster de ácido α -clorometoxicarboxílico representado por la fórmula general (1) descrita anteriormente: $(CF_3)_2C(OCH_2Cl)COOR$, los presentes inventores encontraron de manera inesperada que la descarboxilación tiene lugar simultáneamente en las condiciones de una reacción de intercambio de halógenos y que puede obtenerse el 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropil fluorometil éter (sevoflurano) representado por la fórmula química $(CF_3)_2CH(OCH_2F)$.

La reacción de intercambio de halógenos y la reacción de descarboxilación descritas anteriormente pueden llevarse a cabo haciendo reaccionar el éster de ácido α -clorometoxicarboxílico representado por la fórmula general (1) con un agente fluorante representado por la fórmula química $MF \cdot (HF)_n$, en la que M es H, Na, K, o Cs, y n es 0 o 1.

Los ejemplos específicos de agentes fluorantes representados por la fórmula química $MF \cdot (HF)_n$ incluyen fluoruro de hidrógeno, fluoruro de sodio, fluoruro de potasio, fluoruro de cesio, fluoruro de hidrógeno y potasio (KHF_2), fluoruro de hidrógeno y sodio ($NaHF_2$). Estos agentes fluorantes pueden usarse solos o en una combinación de dos o más.

La cantidad del agente fluorante usado es de 0,2 a 10 equivalentes, preferiblemente de 1 a 5 equivalentes, más preferiblemente de 1 a 3 equivalentes, por equivalente de éster de ácido α -clorometoxicarboxílico representado por la fórmula general (1).

Los disolventes con una alta constante dieléctrica se usan preferiblemente como disolventes de reacción, y los ejemplos de tales disolventes de reacción que pueden usarse de manera adecuada incluyen disolventes de glicol tales como etilenglicol, polietilenglicol, disolventes de glima tales como diglima o triglima; disolventes de amida tales como N,N-dimetilformamida, o N-metilpirrolidona; disolventes de nitrilo tales como acetonitrilo, o propionitrilo; disolventes de cetona tales como acetona, metiletil cetona, metilisobutil cetona; disolventes de sulfóxido tales como dimetilsulfóxido; y disolventes de sulfona tales como sulfolano.

Estos disolventes orgánicos pueden usarse solos o en una combinación de dos o más.

La temperatura de reacción es habitualmente de 0°C a 200°C, preferiblemente de 20°C a 150°C, más preferiblemente de 50°C a 100°C.

El tiempo de reacción time es habitualmente de 10 minutos a 24 horas, preferiblemente de 1 hora a 10 horas.

El 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropil fluorometil éter (sevoflurano) obtenido por el procedimiento descrito anteriormente, puede aislarse y purificarse por un método conocido, por ejemplo, destilación, extracción, etc.

Efectos ventajosos

Según la presente invención, una sustancia novedosa, el éster de ácido α -clorometoxicarboxílico representado por la fórmula general (1), que es útil como producto intermedio de un agente anestésico, es decir, sevoflurano (1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropil fluorometil éter), puede obtenerse con un alto rendimiento usando una sustancia conocida, el éster de ácido hidroxicarboxílico representado por la fórmula general (3), como material de partida.

Además, el éster de ácido α -clorometoxicarboxílico puede convertirse de manera eficaz en sevoflurano mediante la reacción de intercambio de halógenos y la reacción de descarboxilación.

Por tanto, la presente invención puede producir sevoflurano de manera eficiente y a bajo coste usando una sustancia conocida, el éster de ácido α -hidroxicarboxílico, como material de partida.

Mejor modo de llevar a cabo la invención

A continuación, se describe en detalle la presente invención con referencia a los ejemplos.

Ejemplo 1

Se añadieron 3,3,3-trifluoro-2-trifluorometil-2-metoxipropionato de metilo (100 g, 417 mmol) y tetracloruro de carbono (100 g) a un matraz para fotorreacción, y entonces se sopló lentamente gas cloro (10 a 20 ml/min) en el mismo durante 5 horas bajo enfriamiento con agua, agitación e irradiación con una lámpara de mercurio a alta presión, siendo la temperatura interna de 30°C o inferior.

Tras completar el soplado, el producto bruto resultante se lavó con agua y se destiló a presión normal. Se recuperó 3,3,3-trifluoro-2-trifluorometil-2-clorometoxipropionato de metilo (41,3 g) como una fracción que tiene un punto de ebullición de 125°C a 135°C (temperatura de baño: de 165°C a 175°C) (velocidad de conversión de GC: 37%).

RMN ¹H (CDCl₃: patrón TMS) δ 4,0 ppm (s, 3H), 5,7 ppm (s, 2H) ¹⁹F-RMN (CDCl₃: patrón CFC₃) δ-71,6 ppm (s, 6F)
EM (IE): m/z (%) = 239 (21), 159 (35), 69 (55), 59 (100), 45 (89), 15 (48).

Ejemplo comparativo 1

Se añadieron 3,3,3-trifluoro-2-trifluorometil-2-hidroxipropionato de metilo (10 g, 44,25 mmol), CH₂Cl₂ (50 ml), y AlCl₃ (5,9 g, 44,25 mmol) a un matraz de 3 cuellos de 100 ml, y entonces se añadió trioxano (1,35 g, 15 mmol) al mismo a temperatura ambiente y bajo agitación.

Tras la adición, se agitó la mezcla durante aproximadamente 1 hora a temperatura ambiente, y la temperatura de reacción se aumentó a 50°C. La reacción se continuó adicionalmente durante 4 horas y entonces se finalizó.

La disolución de reacción se añadió a una disolución acuosa de HCl 6N, y entonces se separó y se condensó. Se recuperó así un producto bruto (10 g).

Como resultado del análisis de GC-masas del producto recuperado, el producto clorometoxilado deseado estaba ausente, y sólo se recuperó el material de partida.

Obsérvese que el producto recuperado contenía los productos de cloración de trioxano (Cl-CH₂-O-CH₂-Cl, etc.).

Ejemplo 2

Se añadieron 3,3,3-trifluoro-2-trifluorometil-2-clorometoxipropionato de metilo (4,06 g, 14,8 mmol), KF (2,5 g, 43 mmol) y polietilenglicol (PEG-400) (15 g) que tiene un peso molecular promedio de 380 a 420, a un matraz de 50 ml, y entonces se llevó a cabo la reacción durante aproximadamente 5 horas bajo calentamiento a 90°C hasta 95°C y agitación.

El resultado del análisis de GC-masas y el análisis cuantitativo de RMN ¹⁹F (patrón interno CF₃CH₂OH) del producto recuperado confirmó que se obtuvo sevoflurano con un rendimiento del 45,4% a partir de 3,3,3-trifluoro-2-trifluorometil-2-clorometoxipropionato de metilo, que se usó como material de partida.

Ejemplo 3

Se añadieron 3,3,3-trifluoro-2-trifluorometil-2-clorometoxipropionato de metilo (2,0 g, 7,3 mmol), KF (1,0 g, 17,2 mmol, y polietilenglicol (PEG-400) (5 g) que tiene un peso molecular promedio de 380 a 420 a un autoclave de 50 ml hecho de SUS, y entonces se llevó a cabo la reacción durante aproximadamente 5 horas bajo calentamiento a 90°C hasta 95°C y agitación.

El resultado del análisis de GC-masas y el análisis cuantitativo de RMN ¹⁹F (patrón interno CF₃CH₂OH) del producto recuperado confirmó que se obtuvo sevoflurano con un rendimiento del 51,7% a partir de 3,3,3-trifluoro-2-trifluorometil-2-clorometoxipropionato de metilo, que se usó como material de partida.

Ejemplo de referencia 1

Se añadieron 3,3,3-trifluoro-2-trifluorometil-2-clorometoxipropionato de metilo (8,9 g, 32,42 mmol), MeOH (12 g, 375 mmol) y disolución acuosa de NaOH al 20% (5,2 g, 37,5 mmol) a un matraz de 3 cuellos de 100 ml, y entonces se llevó a cabo la reacción a temperatura ambiente y bajo agitación.

El análisis de GC encontró que el éster permaneció incluso en una etapa en la que el pH de la disolución de reacción se volvió neutro. Por tanto, se añadió adicionalmente disolución acuosa de NaOH al 20% (3 g, 21,6 mmol) a la disolución, y la reacción se llevó a cabo hasta que el éster ya no estaba presente. Entonces, se finalizó la reacción.

El resultado del análisis de RMN de la disolución de reacción confirmó la ausencia de un grupo -CH₂Cl y la producción de 3,3,3-trifluoro-2-trifluorometil-2-hidroxipropionato de sodio.

REIVINDICACIONES

1. Éster de ácido α -clorometoxicarboxílico representado por la fórmula general (1): $(CF_3)_2C(OCH_2Cl)COOR$, en la que R es un grupo hidrocarburo que puede sustituirse con al menos un átomo seleccionado del grupo constituido por átomos de halógeno, oxígeno, nitrógeno y azufre.
5
2. Procedimiento para producir 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropil fluorometil éter representado por la fórmula química: $(CF_3)_2CH(OCH_2F)$, que comprende fluorar y descarboxilar un éster de ácido α -clorometoxicarboxílico representado por la fórmula general (1): $(CF_3)_2C(OCH_2Cl)COOR$, en la que R es un grupo hidrocarburo que puede sustituirse con al menos un átomo seleccionado del grupo constituido por átomos de halógeno, oxígeno, nitrógeno y azufre.
10
3. Procedimiento para producir 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropil fluorometil éter tal como se define en la reivindicación 2, que comprende hacer reaccionar un éster de ácido α -clorometoxicarboxílico representado por la fórmula general (1): $(CF_3)_2C(OCH_2Cl)COOR$, en la que R es un grupo hidrocarburo que puede sustituirse con al menos un átomo seleccionado del grupo constituido por átomos de halógeno, oxígeno, nitrógeno y azufre, con un agente fluorante representado por la fórmula química $MF \cdot (HF)_n$, en la que M es H, Na, K, o Cs, y n es 0 o 1.
15
4. Procedimiento para producir un éster de ácido α -clorometoxicarboxílico representado por la fórmula general (1): $(CF_3)_2C(OCH_2Cl)COOR$, en la que R es un grupo hidrocarburo que puede sustituirse con al menos un átomo seleccionado del grupo constituido por átomos de halógeno, oxígeno, nitrógeno y azufre, que comprende hacer reaccionar un éster de ácido α -metoxicarboxílico representado por la fórmula general (2): $(CF_3)_2C(OCH_3)COOR$, en la que R es tal como se definió anteriormente, con cloro molecular.
20