

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷
C07C 43/12



[12] 发明专利申请公开说明书

C07C 41/16 C07C 41/22
C07C 41/28 C07C 41/52
C07C 43/313

[21] 申请号 01810312. X

[43] 公开日 2003 年 7 月 23 日

[11] 公开号 CN 1431987A

[22] 申请日 2001.5.30 [21] 申请号 01810312. X
[30] 优先权
[32] 2000. 6. 1 [33] US [31] 09/587,421
[86] 国际申请 PCT/US01/17348 2001.5.30
[87] 国际公布 WO01/92193 英 2001.12.6
[85] 进入国家阶段日期 2002.11.28
[71] 申请人 艾博特公司
地址 美国伊利诺伊州
[72] 发明人 C·比尼尔兹
K·V·拉马克里斯纳

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 张元忠 马崇德

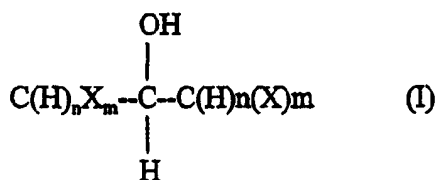
权利要求书 2 页 说明书 8 页

[54] 发明名称 对卤代醇进行氟甲基化的合成方法
[57] 摘要

本发明涉及一种对卤代醇进行氟甲基化的方法。该方法包括在第一溶剂中在碱性条件下将卤代醇与二卤代甲烷进行回流，形成卤甲基醚并在氟化剂存在下氟化该卤甲基醚。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1. 一种对卤代醇进行氟甲基化的方法，其包括以下步骤：
将卤代醇与二卤代甲烷进行回流，形成卤甲基醚；和
使用氟化剂对所述卤甲基醚进行氟化。
- 5 2. 权利要求1的方法，其中将所述氟化剂和所述二卤代甲烷同时加入所述卤代醇中。
3. 权利要求1的方法，其中所述氟化剂选自 KF、NaF、KF·HF 和 NaF·HF。
4. 权利要求2的方法，其中所述第一溶剂具有化学式 $\text{HO}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{H}$ ，其中 n 是 1-20（包括端值）的整数。
- 10 5. 权利要求4的方法，其中所述第一溶剂是聚乙二醇。
6. 权利要求1的方法，其中所述二卤代甲烷是二溴甲烷。
7. 权利要求1的方法，其中所述卤代醇具有化学式 $\text{R}^1\text{C}(\text{CX}_3)_2\text{OH}$ ，其中 R^1 选自氢和烷基， X 选自碘、溴、氟和氯。
- 15 8. 权利要求1的方法，其中所述卤代醇的化学式为 $\text{C}(\text{H})_n\text{X}_m\text{CH}_2\text{OH}$ ，其中 n 是 0-2（包括端值）的整数， m 是 1-3（包括端值）的整数， X 选自碘、溴、氟和氯。
9. 权利要求1的方法，其中所述卤代醇具有化学式 (I)，



20

其中 n 是 0-2 的整数， m 是 1-3 的整数， X 选自碘、溴、氟和氯。

10. 一种合成二（1,1,1,3,3,3-卤代异丙氧基）甲烷的方法，其包括：
在存在二卤代甲烷时在碱性条件下回流溶剂中的 1,1,1,3,3,3-
25 六卤代异丙醇。
11. 权利要求10的方法，其中所述二（1,1,1,3,3,3-卤代异丙氧基）甲烷是二（1,1,1,3,3,3-氟异丙氧基）甲烷。
12. 一种用于合成七氟醚的方法，所述方法包括用氟化剂氟化二（1,1,1,3,3,3-六氟异丙氧基）甲烷。

13. 权利要求 12 的方法，其中所述氟化剂选自 KF、NaF、KF · HF 和 NaF · HF。

14. 一种用于合成七氟醚的方法，所述方法包括：

将 1, 1, 1, 3, 3, 3-六氟异丙醇与二卤代甲烷在第一溶剂中在碱性
5 条件下进行回流，形成卤代甲基六氟异丙基醚；和

在氟化剂存在下使所述卤代甲基六氟异丙基醚在第二溶剂中回流
将该卤代甲基六氟异丙基醚氟化。

15. 权利要求 14 的方法，其中将所述氟化剂和所述二卤代甲烷同
时加入 1, 1, 1, 3, 3, 3-六氟异丙醇中。

10 16. 权利要求 14 的方法，其中所述氟化剂选自 KF、NaF、KF · HF
和 NaF · HF。

17. 权利要求 16 的方法，其中所述第一溶剂具有化学式 $\text{HO}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{H}$ ，其中 n 是 1-20（包括端值）的整数。

18. 权利要求 14 的方法，其中所述二卤代甲烷是二溴甲烷。

15

对卤代醇进行氟甲基化的合成方法

发明领域

5 本发明涉及一种卤代醇的氟甲基化方法，该方法使用了瞬时卤甲基醚中间体。用二卤甲烷在碱性条件下处理醇，（瞬时地）产生卤甲基醚中间体，其与氟化剂反应形成所希望的氟化物。该方法可以用来在单一反应容器中由六氟异丙醇合成七氟醚。也公开了由稳定的缩醛前体合成七氟醚的方法。

10 发明背景

麻醉剂属于一种生化镇静药，它能影响细胞的生命机能。麻醉剂通常生产止痛、失去知觉、反射活动减弱以及肌肉松弛的效果，同时最低限度地抑制生命机能。麻醉剂可以是气态的（挥发性的）或凝固的（非挥发性的）。气态的麻醉剂被吸入并通过肺进入血液，而凝固的麻醉剂由非胃肠道给药或通过消化道给药。

目前使用的许多气态麻醉剂是卤代化合物。与传统的氣态麻醉剂化合物如醚和环丙烷相比，这些化合物往往较少引起代谢紊乱并且较不易燃。卤化麻醉剂化合物的例子包括氟烷（ CF_3CHBrCl ）和三氯乙烯（ $\text{Cl}_2\text{C}=\text{CHCl}$ ），以及卤化醚化合物如恩氟烷（ $\text{CHF}_2\text{OCF}_2\text{CHClF}$ ）、氟
20 乙烯醚（ $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OCH}=\text{CH}_2$ ）、甲氧氟烷（ $\text{Cl}_2\text{CHCF}_2\text{OCH}_3$ ）和异氟烷（ $\text{CF}_3\text{CHClOCHF}_2$ ）。

特别有用的卤化醚麻醉剂是七氟醚，即（ CF_3 ）₂CHOCH₂F，又名 2-（氟甲氧基）-1,1,1,3,3,3-六氟丙烷或氟甲基-1,1,1,3,3,3-六氟-2-丙基醚。目前，七氟醚是一种最重要并被广泛使用的全身麻醉剂。
25 七氟醚兼备多种对吸入型麻醉剂来说最合乎需要的特性，包括血/气分配系数（0.63）最低、诱发和从麻醉中恢复平稳、对上呼吸道刺激最小、代谢率低以及消除迅速。另外，七氟醚适用于门诊病人的外科手术。虽然人们还未能解释出七氟醚的确切作用机理，但是最近发现，七氟醚通过在临界或更低浓度时影响离子通道的开放状态和封闭状态
30 而影响烟碱乙酰胆碱受体。七氟醚也可能影响 GABA 和甘氨酸受体的可逆调节。这使人想到，七氟醚的至少一部分麻醉作用可能是由于七氟醚与特定电压门控的离子通道的相互作用而产生的。

制备氟化物如七氟醚往往很困难，因为可利用的选择性氟化反应数量有限。对有机化合物直接氟化以取代氢的方法是统计的、无选择性的，并且通常伴随有许多副产品生成。因此，通常通过首先合成取代的有机中间体来制备氟化物。其中，所述取代基处于待氟化的位置，
5 然后用氟离子取代该取代基。例如，已经使用金属氟化物来取代氯取代基。

若干合成七氟醚的路线使用六氟异丙醇（HFIP）作为原材料。例如，美国专利 3,683,092 公开了一种合成七氟醚的方法，其包括将六氟异丙醇甲基化，然后用（a）三氟化溴氟化或者用（b）氯气、继之以氟化钾氟化。美国专利 4,469,898 公开了一种合成七氟醚的方法，
10 其包括将六氟异丙醇、甲醛、氟化氢和质子化、脱水的并能产生氟离子的试剂相混合。美国专利 4,250,334 公开了一种合成七氟醚的方法，该方法是将 HFIP 加入化学计量过量的低聚甲醛和氟化氢的混合物，并加入充足的硫酸以螯合反应生成的大部分水。美国专利
15 4,314,087 公开了一种通过 HFIP 与氟化氢和甲醛的反应来合成七氟醚的方法。

在提到的这些专利中公开的各种路线可能产生不需要的副产品，这些副产品可能难以与合成出的七氟醚相分离。此外，在这些合成路线中使用了腐蚀性物质，这需要专用设备并需要采取专门的处理预防措施。
20

用于制备六氟异丙醚的其它方法包括，将 1,1,1,3,3,3-六氟异丙醚转化成 1,1,1,3,3,3-六氟异丙醚。例如，甲基 1,1,1,3,3,3-六氟异丙醚和氯甲基 1,1,1,3,3,3-六氟异丙醚可以通过分别与三氟化溴的反应转变成七氟醚。也可以通过每一个这种氯化化合物与氟化氢反
25 应、随后与三氟化溴反应来制备六氟异丙醚。美国专利 4,874,901 公开了一种对卤化的醚化合物进行氟化的方法，其中可以通过氯甲基六氟异丙醚与氟化钾或氟化钠的反应来制备一些化合物，如七氟醚。然而，氯取代法不是所希望的，因为在合成过程中会释放出大量氟化物，产量低而且形成许多氯-氟中间体。必须除去这些中间体以获得最终的
30 醚产物，七氟醚。提纯步骤增加了用这些方法合成 1,1,1,3,3,3-六氟异丙醚的难度和成本。

另外，已经在存在三氟化溴时从丙二腈合成了六氟丙烷，如美国

专利 5,789,630 和 5,705,710 中所公开的。

另一种制备七氟醚的可能路线是利用氟脱羧化反应。Patrick 等人在 J. Org. Chem. 48, 4158-4159 (1983) 报道说, 烷基羧酸可以在存在氟化氢时与二氟化氙 (XeF_2) 发生氟脱羧化反应。虽然小规模地使用二氟化氙可能有效, 但是使用二氟化氙的成本高, 这使其不能大规模地使用。此外, 当用二氟化氙对烷氧基乙酸进行氟脱羧化时会形成大量的副产品。在美国专利 4,996,371 和 RE 35,568 中也已经公开了用氟基团取代羧基, 这些文献教导了氢化脂族羧酸化合物与三氟化溴的反应; 并且在美国专利 4,847,427 中也公开了用氟基团取代羧基, 该专利教导了在存在金属氟化物时通过与氟一起加热而中和全氟化羧酸以取代羧基来制备氟烃聚醚的方法。

虽然上述方法可用于制备某些氟化物, 但是这些方法可能是复杂、昂贵的, 并且往往氟化产物的产率低, 同时又有相当多的副产品。因此需要改善的制备氟化物的方法。

本发明提供了一种改善的、由相应的羧酸以高产率高纯度制备氟化物的方法。更具体地说, 本发明提供了一种改善的制备七氟醚及其它相似类型氟化麻醉剂的方法。

发明概述

本发明涉及一种新型的对卤代醇进行氟甲基化的方法。该方法包括以下步骤:

(a) 将卤代醇与化学式为 CX_2H_2 的二卤甲烷 (其中 X 是卤素) 在存在第一溶剂, 例如聚乙二醇时在碱性条件下混合, 形成瞬时卤甲基醚; 和

(b) 用氟化剂将瞬时卤甲基醚氟化。

本发明的另一个方面涉及一种合成二 (1,1,1,3,3,3-卤代异丙氧基) 甲烷的方法, 该方法包括以下步骤: 将 1,1,1,3,3,3-六卤代异丙醇与化学式为 CX_2H_2 (其中 X 是卤素) 的二卤代甲烷在存在溶剂时在碱性条件下混合。

本发明的另一个方面是一种合成七氟醚的方法, 其包括以下步骤:

(a) 使 1,1,1,3,3,3-六氟异丙醇与化学式为 CX_2H_2 (其中 X 是卤素) 的二卤甲烷在碱性条件下反应, 形成瞬时卤代甲基六氟异丙醚;

和

(b) 用氟化剂将瞬时卤代甲基六氟异丙醚氟化。

发明详述

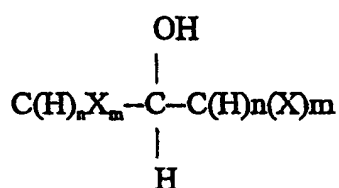
如这里所用，术语“烷基”指直链或支链、饱和或不饱和的碳链，
5 该碳链具有高达 10 个、优选高达 6 个，并且更优选高达 4 个的碳原子。
这一术语也包括烯基和炔基。

本发明的方法可以在单个釜中完成，但是应理解，所述的方法可以在多个釜中完成。“单釜”法是指可以在单一反应器中完成的方法。
普通技术人员可以理解，单釜法与多釜法相比具有某些优点。例如，
10 单釜法对各组分的处理和/或传送较少，这就降低了发生事故或差错的风险。与多釜法相比，单釜法因为减少了对各种反应成分的处理和传送，所以其成本往往较低。

根据本发明方法的一个实施方案，卤代醇，例如化学式为 $R^1C(CX^1)_2OH$ （其中 R^1 选自氢和烷基， X^1 选自碘、溴、氟和氯）的卤代
15 醇与二卤代甲烷在存在第一溶剂时在碱性条件下一起回流，以形成化学式为 $R^1C(CX^1)_2CH_2X^2$ 的瞬时卤甲基醚，所述二卤代甲烷是例如化学式为 $CH_2X^2_2$ 的化合物，其中 X^2 选自碘、溴、氟和氯。可以理解，在该反应流程中 X^1 和 X^2 可以相同或不同。

使用氟化剂对所得的瞬时卤甲基醚进行氟化，由此生成氟甲基化的醇。可以理解，氟化可以与瞬时卤甲基醚的形成同时进行，即本发明的方法可以在一步、单釜法中生成所希望的氟化物。在本发明方法的
20 优选实施方案中，瞬时卤甲基醚的氟化与该瞬时卤甲基醚的形成同时进行。

在本发明方法中有用的合适的卤代醇的一个例子是六氟异丙醇
25 (HFIP)。然而，可以理解，也可以使用其它卤代醇，而不会背离本发明的实质和范围。例如，下式所示的仲卤代醇可用于本发明的方法中：



其中, n 是 0-2 (包括端值) 的整数, m 是 1-3 (包括端值) 的整数, X 是氟、氯、溴或碘。另外, 化学式为 $C(H)_nX_mCH_2OH$ 的伯醇也可用于本发明的方法, 其中 n 是 0-2 (包括端值) 的整数, m 是 1-3 (包括端值) 的整数, X 是氟、氯、溴或碘。

5 在本发明方法中有用的合适的二卤代甲烷的一个例子是二溴甲烷。然而, 可以理解, 也可以使用其它二卤代甲烷, 如 CH_2I_2 、 CH_2F_2 和 CH_2Cl_2 , 而不会背离本发明的实质和范围。

10 可以通过公知方法获得碱性条件, 如向反应器中加入 K_2CO_3 、 Na_2CO_3 、 Cs_2CO_3 、 Ba_2CO_3 或 Li_2CO_3 。相关领域的普通技术人员应该理解, 有许多替代方法可用来获得碱性条件, 包括但不限于向反应器中加入碳酸氢盐。

15 在本发明方法的一个实施方案中, 反应是在存在化学式为 $HO-(CH_2CH_2O)_nH$ 的第一溶剂时进行的, 其中 n 是 1-20 (包括端值) 的整数, 优选其中 n 是 7-10 (包括端值) 的整数。在本发明方法的一个示范性实施方案中, 第一溶剂是聚乙二醇 (PEG), 优选 PEG 400, 即分子量约为 400 的聚乙二醇。其它可能的第一溶剂包括二甲基甲酰胺 (DMF)、 N -甲基吡咯烷酮 (NMP) 和二甲基亚砜 (DMSO)。相关领域的普通技术人员应该理解, 可将替代的第一溶剂用于本发明的方法, 而不背离本发明的实质和范围。

20 可以使用辅助溶剂例如水, 而不会背离本发明意指的范围。例如, 辅助溶剂可以以相对于第一溶剂为 0.1-5%重量/重量的量存在。

25 可以理解, 可将各种氟化剂用于本发明的方法, 其包括但不限于 KF 、 NaF 、 $KF \cdot HF$ 和 $NaF \cdot HF$ 。在一个优选实施方案中使用 KF 作为氟化剂。普通技术人员应该理解, 可以将各种其它氟化剂用于本发明方法的氟化步骤。

可以在很宽的温度范围内进行所公开的反应。例如, 可以在 60-150 $^{\circ}C$ 的温度下有效进行所公开的反应。在优选实施方案中, 可以在 90-100 $^{\circ}C$ 下进行该反应。示范性的温度是 95 $^{\circ}C$ 。

30 反应需要的时间变化很大, 这取决于许多因素, 主要是反应温度。例如, 在 60-150 $^{\circ}C$ 下进行反应时, 反应时间在 1-20 小时变化。在约 95 $^{\circ}C$ 下反应的反应时间约为 18 小时。

反应完成后可以用各种已知技术分离所得化合物。例如, 可以通

5 过将水加入所得混合物、进行分配，然后从进行反应的容器中蒸馏所希望的化合物，分离出所得的化合物。当所得的化合物是七氟醚时，这一方法特别有用。这是因为七氟醚不溶于水，其将在容器中分离成下层。相反，存在于所得混合物中的杂质和溶剂可溶于水，因此可以很容易地使加入的水和杂质与所希望的七氟醚分开。

本发明的另一个方面涉及在存在二卤代甲烷时在碱性条件下通过回流第一溶剂中的 1,1,1,3,3,3-六卤代异丙醇来合成二(1,1,1,3,3,3-卤代异丙氧基)甲烷的方法。如上所述，合适的第一溶剂包括但不限于 PEG 类，包括 PEG400、丙酮和丙酮腈。使用氟化剂如 KF、NaF、KF·HF 和 NaF·HF 可以将所得的二(1,1,1,3,3,3-卤代异丙氧基)甲烷转变成七氟醚。

15 在本发明的另一个方面，通过在第一溶剂中回流使 1,1,1,3,3,3-六氟异丙醇(HFIP)与二卤代甲烷在碱性条件下反应，生成卤代甲基六氟异丙基醚，这样合成七氟醚。如上所述，合适的第一溶剂包括但不限于 PEG 类，包括 PEG400、丙酮和丙酮腈。在氟化剂存在下将卤代甲基六氟异丙基醚回流使其氟化。用于本发明这一方面的二卤代甲烷、氟化剂和反应条件如同在本发明方法第一方面中所讨论的进行选择。

20 如果需要，也可以考虑在反应混合物中存在其它成分，如溶剂、催化剂、稀释剂及其它材料，只要所加入的附加材料不会使上述反应的性质发生实质性变化，例如所加入的成分促进了反应、抑制了副反应或改善了合成的提纯步骤。

25 以下实施例仅用于举例说明，而不是对本发明的范围进行限定，本发明的范围由后面的权利要求进行限定。用气相色谱法进行所有的分析。提供的所有百分比均为摩尔百分比。

实施例 1

根据如下的反应方案 I 合成二(1,1,1,3,3,3-六氟异丙氧基)甲烷：

30 向 1,1,1,3,3,3-六氟异丙醇(1.5 mL, 15 mmol)和二溴甲烷(1.6 mL, 23 mmol)的丙酮(5.0 mL)溶液中加入 K₂CO₃(3.15 gm, 23 mmol)，回流加热该反应物。18 小时后将反应混合物冷却并过滤以除去固体。蒸馏滤液，得到二(1,1,3,3,3-六氟异丙氧基)甲烷(1.5 g, 52%)。

用本领域技术人员公知的氟化方法将这一稳定的缩醛前体进行脱保护氟化成七氟醚。

5

10

反应方案 I

实施例 2

根据如下的反应方案 II 合成七氟醚：

15 向 1, 1, 1, 3, 3, 3-六氟异丙醇 (1.5 mL, 150 mmol) 和二溴甲烷 (16 mL, 40 mmol) 的 PEG-400 (60 mL) 溶液中加入 K_2CO_3 (31.5 g, 228 mmol) 和 KF (17.5 g, 300 mmol)，将反应混合物加热到 100℃。18 小时后，用气相色谱 (GC) 分析反应混合物，显示有 92% 的 HFIP 转变成七氟醚。用水 (100 mL) 稀释反应混合物，分离出下部的有机层，蒸馏得到七
20 氟醚 (12 g, 40%)。

25

30

反应方案 II

在这里引用的所有文献在此引入作为参考。

本发明以上述描述和实施例的方法来说明。上述描述是非限制性例示，因为其许多变化对于本领域的技术人员来说是显而易见的。所有在所附权利要求的范围和实质内的这些变化都被包括在其中。

- 5 应该理解，对于这里所述的本发明方法的组合、操作和装置中所做的变化都不背离在所附权利要求中定义的本发明的实质和范围。