(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl.[6]
C07C 41/22

(45) 공고일자 1999년12월01일
(11) 등록번호 10-0232259
(24) 등록일자 1999년09월03일

(21) 출원번호 10-1992-0017804
(22) 출원일자 1992년09월29일
(65) 공개번호 특1993-0005952
(43) 공개일자 1993년04월20일

(30) 우선권주장 7/769,139 1991년09월30일 미국(US)
(73) 특허권자 백스터 파아마슈티컬 프로덕츠 인코포레이티드 래리 아아르 커세트
미합중국 뉴우 저어지주 07938 리버티 코오너시 앨런 로오드 110
(72) 발명자 레오니드 에이 로조브
미합중국 뉴우저어지주 07410 훼어 로운시 가아던뷰우 테라스 35-08
페르난도 퀴로즈
미합중국 뉴우저어지주 07202 엘리자베스시 웨스트 저어지 스트리이트 325
제랄드 지이 버니스
미합중국 뉴우저어지주 07110 너틀리시 플리마우스 로오드 11
(74) 대리인 차윤근, 차순영

심사관 : 이승실

(54) 이소플루란의 제조 방법

요약

이소플루란의 생성에 대한 개선된 방법이 공개된다. 이소플루란은 2,2,2-트리플루오로에틸 디플루오로메틸 에테르를 염소기체로 남김없이 염소화하여 형성된다. 바람직하게 정제 또는 정련시킴없이, 반응 혼합물은 이소플루란의 존재하에 UV광으로 처리되어 1,1-디클로로-2,2,2-트리플루오로에틸 디플루오로메틸 에테르, 그의 다른 주요 성분을 이소플루란으로 환원시킨다. 이로써 이소플루란은 적어도 80%의 수율로 얻어진다.

명세서

[발명의 명칭]

이소플루란의 제조 방법

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 흡입 마취제의 분야에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 본 방법을 통해 수율에 있어 유의한 증가를 생성하는 흡입 마취제 이소플루란을 제조하는 개선된 방법에 관한 것이다.

이소플루란, 1-클로로-2,2,2-트리플루오로에틸 디플루오로메틸 에테르(CF_3-CHCl-O-CF_2H)는 지난 10년동안 흡입 마취제로 가장 널리 사용되어왔다. 이소플루란, 그의 제조 및 사용은 모두 1970년 10월 20일에 특허된 Terrell 미합중국 특허 제 3,535,388호 및 제 3,535,425호에서 공개된다.

많은 이소플루란의 제조가 발표되어왔다. 한 합성에서, 이소플루란은 2,2,2-트리플루오로에틸 디플루오로메틸 에테르(CF_3-CH_2-O-CF_2H)의 염소화에 의해 제조된다. 반응 혼합물내 불순물 CF_3-CCl_2-O-CF_2H, CF_3-CH_2-O-CF_2Cl 및 CF_3-CHCl-O-CF_2Cl의 양이 수용가능한 양, 즉 약 10중량%를 초과하지 않도록 하기위해, 출발 물질, CH_3-CH_2-O-CF_2H의 단지 60%가 소비되었을 때 염소화가 종결되어야만 한다. 계속되는 염소화는 초과량의 부산물 1,1-디클로로-2,2,2-트리플루오로에틸 디플루오로메틸 에테르(CF_3-CCl_2-O-CF_2H)를 생성할 것이다.

상기 기술된 합성에서, 염소화의 종결후에, 이소플루란, 출발물질 및 상기 언급된 불순물을 함유하는 반응 혼합물은 분별 증류를 해야한다. 그에 의해 회수된 출발 물질, CF_3-CH_2-O-CF_2H 및 CF_3-CH_2-O-CF_2Cl는 염소화 단계로 재순환된다.

이전에, 분별 증류에 의해 회수된 CF3-CCl2-O-CF2H는 모두 시간 및 장치의 면에서 값비싼, 금속 아연 및 수성 아세트산을 이용한 방법으로 환원되어 이소플루란을 형성했다. 아연 방법을 그것이 $Zn(OCOCH_3)_2$ 및 CH_3-O-CF_2-CHCl-O-CF_2H의 형성으로 인한 환경처리 문제를 내놓는다는 점에서 부가의 불리함을 가진다.

본 발명에 따라, 앞의 방법은 효율, 비용 및 환경처리문제의 면에서 실질적으로 개선된다.

이소플루란은 2,2,2-트리플루오로에틸 디플루오로메틸 에테르를 남김없이 염소화시킨후에, 이소프로판올의 존재하 자외선으로 비정제된 반응 혼합물을 환원시켜 제조된다. 이소플루란은 본 방법에 의해 80% 이상의 수율로 회수된다.

본 발명은 2,2,2-트리플루오로에틸 디플루오로메틸 에테르(CF_3-CH_2-O-CF_2H)의 염소화에 의해 이소플루란, 1-클로로-2,2,2-트리플루오로에틸 디플루오로메틸 에테르(CF_3-CHCl-O-CF_2H)를 합성하는데 유의한 개선을 제공한다. 이전에, 이 염소화는 주의깊게 조절된 조건하에 수행되어왔고 출발 에테르의 단지 약 60%가 소비되었을 때 종결되었다. 본 방법에서, 염소화는 염소 기체를 이용한 대부분의 염소화 과정의 비전형적인 출발 물질의 소모로 수행된다.

본 발명에 따라, 염소 기체는 반응 혼합물에서 더 이상 감지될 수 없을 때까지 저온, 예를 들어 0°-25℃, 바람직하게 10°-15℃에서, 출발물질, 2,2,2-트리플루오로에틸 디플루오로메틸 에테르를 통해 버블링된다. 이것은 일반적으로 적어도 약 8시간, 바람직하게 8-12시간을 요구할 것이다. 염소화는 백열등 같은 적당한 원으로부터의 빛으로 조사(照射)하에 수행된다.

남김없는 염소화의 완결에서 반응 혼합물은 약 34-37%의 이소플루란, 약 54-58%의 1,1-디클로로-2,2,2-트리플루오로에틸 디플루오로메틸 에테르(CF_3-CCl_2-O-CF_2H), 6-7.5%의 1-클로로-2,2,2-트리플루오로에틸 클로로디플루오로메틸 에테르(CF_3-CHCl-O-CF_2Cl) 및 1-2%의 2,2,2-트리플루오로에틸 클로로디플루오로메틸 에테르(CF_3-CH2-O-CF2Cl)로 전형적으로 구성되는 클로로플루오로 에테르의 혼합물이다.

본 방법은, 상기 기술된 반응 혼합물이 바람직하게 원래 용기에서, 임의 정제없이 처리되어 여러 종류 및 전달단계를 제거한다는 점에서 특히 유리하다. 1,1-디클로로-2,2,2-트리플루오로에틸 디플루오로메틸 에테르가 이소프로판올의 존재하에 불활성 분위기하 자외선으로 조사해서 이소플루란으로 즉시 환원될 수 있다는 것이 알려졌다. 반응은 1,1-디클로로-2,2,2-트리플루오로에틸 디플루오로메틸 에테르가 반응 혼합물에서 더 이성 감지될 수 없을 때까지 수행된다.

모든 다른 조건들이 상기 환원에서 같을 때, 반응 속도는 사용된 이소프로판올의 양에 의해 직접 영향을 받는다. 예를 들어, 반응 혼합물 대 이소프로판올의 중량비가 1:3 같은 과량의 이소프로판올을 사용할 때, 반응은 약 한시간 후에 완결될 것이다. 중량으로 동량의 반응 혼합물 및 이소프로판올을 사용할 때, 반응은 완결에 도달하기 위해 약 3.5시간이 요구된다. 이 시간은 100g의 반응 혼합물을 기준으로 한다. 당업자들은 빛 세기, 반응 용기의 모양등 뿐 아니라 더 다량의 반응물이 또한 반응속도에 영향을 미친다는 것을 시인할 것이다.

본 방법에서, 상기 기술된 반응 혼합물의 환원은 이소플루란외에 아세톤 및 HCl을 얻는다. 정제된 이소플루란은 두가지 방법중 하나에 의해 반응 혼합물로부터 회수될 수 있다. 첫 번째 정제 방법에서, 반응 혼합물은 임의 과량의 이소프로판올, HCl 및 몇몇 아세톤을 제거하는 물로 추출된다. 수성상은 쓰레기로 처리된다. 상은 분리되고 유기상은 건조된다. 이소플루란은 비교적 소량의 아세톤의 첨가와 함께 공비증류에 의해 유기상으로부터 회수된다. 이 방법은 이소플루란으로부터 아세톤을 제거하기위해 물로의 계속적인 추출증류를 요구한다.

바람직한 정제 방법은 낮은 끓는 성분, 주로 아세톤, 이소플루란 및 소량의 이염소화 에테르를 분리하기 위해 반응 혼합물을 분별적으로 증류하는 것이다. 이소플루란은 상기 기술된 공비증류 및 추출증류의 연속 단계에 의해 약 48℃-76℃에서 끓는 유분으로부터 회수된다. 건조 이소프로판올은 플래쉬 증류에 의한 분별의 바닥물로부터 재순환을 위해 회수된다. 플래쉬 증류는 반응에서 형성되고, 만약 재순환에서 축적하게 한다면, 바라는 UV환원을 억제할 미량의 피나콜 (CH_3)$_2$-C(OH)-C(OH)-(CH_3)$_2$ 로부터 이소프로판올을 분리하는데 이용된다. 플래쉬 증류후에 남아있는 소량의 피나콜 및 다른 부산물은 버린다.

본 발명의 개선된 방법은 80%-85% 또는 그 이상의 탁월한 수율로 이소플루란을 제공한다. 바람직한 정제 방법에서, 방법에서 요구된 소비되지 않은 이소프로판올은 환원단계로 재순환된다. 본 방법은 주어진 양의 CF_3-CH_2-O-CF_2H를 염소기체로 같은 반응기에서 연속적으로 처리하고 여기서 기술된 바의 반응 혼합물을 환원시킴에 의한 바-계속적인 방식으로 수행될 수 있다. 반응 혼합물의 분별증류 및 그로부터 얻은 바닥 유분의 플래쉬 증류는 출발 물질의 신천한 배치로 재순환될 수 있는 많은 양의 이소프로판올을 생성한다.

하기 실시예는 본 발명을 한층 더 설명하고, 본 발명은 어떤 방법으로도 여기서 기술된 세부사항에 제한되지 않는다는 것이 이해된다. 실시예에서, 모든 부 및 백분율은 중량 기준이고 모든 온도는 달리 지시되지 않는한 섭씨이다.

[실시예 1]

[2,2,2-트리플루오로에틸 디플루오로메틸 에테르의 염소화]

자석 교반 막대, 온도계, 기체 분산관, 빈 플라스크에 및 물 세척기에 번갈아 연결된 드라이 아이스 냉각기가 장치된 100ml 재킷 유리 원통 반응기에서 반응을 수행시켰다. 반응기를 200g의 2,2,2-트리플루오로에틸 디플루오로메틸 에테르로 채우고 반응 용기를 250 watt 백열등으로 조사시키는 동안에 10°에서 염소 기체를 그를 통해 서서히 버블링시켰다. 반응용기에 남아있는 어떤 출발 물질도 분석에 나타나지 않을 때까지, 10시간 염소의 도입을 계속했다. Hewlett-parkard 형 5790A 분석기를 사용하여 기체 크로마토그래피(GC)로 60분 간격으로 반응 혼합물을 분석했다.

가공하지 않은 반응 혼합물을 염소화의 결과로 264g 얻었고 이는 면적 퍼센트로 1.4%의 CH_3-CH_2-O-CF_2Cl ; 35.5%의 이소플루란 ; 56.0%의 CF_3-CCl_2-O-CF_2H ; 및 6.4%의 CF_3-CHCl-O-CF_2Cl을 함유했다.

[실시예 2]

[1,1-디클로로-2,2,2-트리플루오로에틸 디플루오로메틸 에테르의 환원]

1ℓ 파이렉스, 자석 교반기, 기체 도입관 및 트랩으로 연결된 드라이 아이스 냉각기(-78℃)가 장치된 3-

목 플라스크에서 이 실험을 수행했다. 300g의 가공하지 않은 혼합물을 정제없이 여기에 첨가했다.

반응 혼합물을 450 watt 중간 압력 수은 자외선 램프로, 실온에서 10cm 거리에서 1시간동안 조사했다. 조사중에, 저 유량(10ml/분)의 질소를 반응 용기내로 유지시켰다. 1시간의 끝에, 반응 혼합물에서 어떤 $CF_3-CCl_2-O-CF_2H$도 분별할 수 없었다.

총 300ml의 물을 반응 혼합물에 첨가하고 증기 증류시켰다. 유기층을 Dean-stark 트랩으로 회수하고 얼음처럼 차가운 물로 세척하여 미량의 이소프로판올을 제거했다.

유기층(81.2g)의 분석은 다음과 같다 :

$CH_3-CH_2-O-CF_2Cl$ - 1.1%

이소플루란 - 86.5%

$CH_3-CHCl-O-CF_2Cl$ - 6.7%

아세톤 - 4.9%

GC 면적 퍼센트 분석을 기준으로한 이소플루란의 수율은 85%였다.

같은 중량의 반응 혼합물 및 이소프로판올을 사용하여 실험을 반복했다. 상기와 같은 조사를 3.5시간 동안하였다. 수율은 또한 85%였다.

[실시예 3]

[이소프로판올 재순환을 이용한 1,1-디클로로-2,2,2-트리플루오로에틸 디플루오로메틸 에테르의 환원]

실시예 1에서 기술된 바와같은 염소화 에테르의 가공하지 않은 혼합물(100g) 및 300g의 이소프로판올을 실시예 2에서 기술된 바와같이 1시간동안 조사했다. 2mm 유리구슬로 채운 1-피트 컬럼을 사용하여 반응 혼합물을 증류하였다. 48°-76°에서 끓는 유분을 수집했다. 반응 용기내 잔여물을 플래쉬 증류시켜 240g의 이소프로판올을 제공했다.

두번째 100g의 염소화 에테르 혼합물을, 상기 회수한 240g의 이소프로판올 및 60g의 새로운 이소프로판올과 함께 반응 용기에 넣었다. 조사를 다시 시작하고 3.5시간후에 완결했다. 생성물을 분리시키고 가공하지 않은 잔여물을 앞서와 같이 처리했다. 280g의 이소프로판올을 얻었다.

세번째 100g의 가공하지 않은 염소화 에테르를 상기 얻은 280g의 이소프로판올 및 20g의 새로운 이소프로판올과 함께 반응 용기에 넣었다. 조사를 다시 시작하고 5시간후에 완결했다. 생성물을 상기에서와 같이 회수하고 48°-76℃에서 끓는 3유분들을 합하고 실시예 2에서와 같이 처리했다.

처리후 합한 혼합물(233.1g)의 조성은 다음과 같았다(면적 퍼센트):

$CF_3-CH_2-O-CF_2Cl$ - 1.1%

이소플루란 - 86.4%

$CF_3-CHCl-O-CF_2Cl$ - 6.6%

아세톤 - 5.1%

클로로에테르의 전체 충전량 - 300g

이소프로판올의 전체 충전량 - 380g

이소플루란의 전체 수율 - 81%

(57) 청구의 범위

청구항 1

하기(a)-(c) 단계로 구성되는 이소플루란의 제조 방법 : (a) 2,2,2-트리플루오로에틸 디플루오로메틸 에테르를 염소기체와 반응시켜 클로로플루오로 에테르의 혼합물, 주로 이소플루란 및 1,1-디클로로-2,2,2-트리플루오로에틸 디플루오로메틸 에테르를 형성하는 단계. 상기 반응은 출발 물질이 혼합물로부터 다소모될때까지 수행되며 ; (b) 상기 혼합물을 이소프로판올의 존재하에 자외선과 반응시켜 1,1-디클로로-2,2,2-트리플루오로에틸 디플루오로메틸 에테르를 이소플루란으로 환원시키는 단계 ; 및 (c) 이소플루란을 상기 혼합물로부터 회수하는 단계.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 혼합물 대 이소프로판올의 중량비가 약 1:1-1:3인 방법.

청구항 3

제2항에 있어서, 상기 혼합물 대 이소프로판올의 중량비가 약 1:3인 방법.

청구항 4

제1항에 있어서, 단계 (b)의 상기 반응이 질소 분위기하 주위 온도에서 수행되는 방법.

청구항 5

제1항에 있어서, 단계 (b)가 단계 (a)에서 형성된 혼합물상에서 그의 정제없이 수행되는 방법.

청구항 6

제5항에 있어서, 단계 (a) 및 (b)가 같은 반응 용기에서 연속적으로 수행되는 방법.

청구항 7

제1항에 있어서, 이소플루란이 단계 (b)에서 형성된 혼합물의 분별증류에 의해 회수되는 방법.

청구항 8

제7항에 있어서, 상기 증류에서 약 48℃-약 76℃에서 끓는 유분을 연속적인 공비증류 및 추출증류로 처리하여 그로부터 이소플루란을 회수하는 단계가 포함되는 방법.

청구항 9

제8항에 있어서, 분별증류의 바닥 유분으로부터 이소프로판올을 회수하고 그것을 단계 (b)로 재순환시키는 단계가 포함되는 방법.

청구항 10

제9항에 있어서, 이소프로판올이 플래쉬 증류에 의해 회수되는 방법.

청구항 11

제1항에 있어서, 단계 (b)에서 형성된 혼합물을 물로 처리해서, 그에 의해 유기상 및 수성상을 형성하고, 상기 상들을 분리하고 유기상을 공비증류 및 추출증류로 연속적으로 처리해서 이소플루란이 회수되는 방법.