

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4355369号
(P4355369)

(45) 発行日 平成21年10月28日(2009.10.28)

(24) 登録日 平成21年8月7日(2009.8.7)

(51) Int.Cl. F 1
C O 7 C 41/22 (2006.01) C O 7 C 41/22
C O 7 C 43/12 (2006.01) C O 7 C 43/12

請求項の数 5 (全 7 頁)

(21) 出願番号	特願平11-529114	(73) 特許権者	バクスター インターナショナル インコーポレイテッド
(86) (22) 出願日	平成10年11月18日(1998.11.18)		アメリカ合衆国 イリノイ 60015, ディアフィールド, ワン バクスター パークウェイ (番地なし)
(65) 公表番号	特表2001-508468 (P2001-508468A)		
(43) 公表日	平成13年6月26日(2001.6.26)	(74) 代理人	弁理士 山本 秀策
(86) 国際出願番号	PCT/US1998/024746		
(87) 国際公開番号	W01999/026910	(72) 発明者	クズマ, リナス ブイ.
(87) 国際公開日	平成11年6月3日(1999.6.3)		アメリカ合衆国 ニュージャージー 08801, アナンデイル, メイプル アベニュー 37
審査請求日	平成17年11月1日(2005.11.1)		
(31) 優先権主張番号	08/975,689		
(32) 優先日	平成9年11月21日(1997.11.21)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

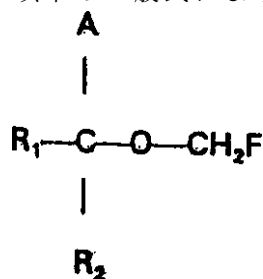
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 モノフルオロメチルエーテルの調製法

(57) 【特許請求の範囲】

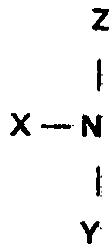
【請求項 1】

以下の一般式により表されるモノフルオロメチルエーテル：



の調製方法であって、該方法は、対応するモノクロロメチルエーテルと立体障害のある第三級アミンフッ化水素酸塩とを反応させる工程を包含し、

ここで、Aはフッ化低級アルキル、フッ素、または塩素であり、そしてR₁およびR₂は独立して、水素、低級アルキル、分岐低級アルキル、フッ化低級アルキル、フッ素、および塩素からなる群より選択されるが、但しA、R₁、またはR₂のうちの少なくとも1つは、フッ化低級アルキル、低級アルキル、または分岐低級アルキルであり、該立体障害のある第三級アミンフッ化水素酸塩に対応する立体障害のある第三級アミンが以下の式：



により表され、

ここでX、Y、およびZは独立して、低級アルキル基、分岐低級アルキル基、およびシクロ低級アルキル基からなる群より選択されるが、但し、それらのうちの少なくとも1つが

分岐低級アルキル基またはシクロアルキル基からなり、
そしてここで該反応は、該立体障害のある第三級アミンフッ化水素酸塩の量に対して過剰のモノクロロメチルエーテル出発物質を使用して、溶媒を加えることなく実行される、方法。

【請求項2】

X、Y、およびZのうちの少なくとも2つは、分岐低級アルキル基またはシクロ低級アルキル基である、請求項1に記載の方法。

【請求項3】

Xがエチル基であり、YおよびZがそれぞれイソプロピル基である、請求項1に記載の方法。

【請求項4】

前記モノフルオロメチルエーテルがフルオロメチル2,2,2-トリフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチルエーテルであり、前記モノクロロメチルエーテルがクロロメチル2,2,2-トリフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチルエーテルであり、そして前記立体障害のある第三級アミンフッ化水素酸塩がジイソプロピルエチルアミンフッ化水素酸塩である、請求項1に記載の方法。

【請求項5】

前記反応が反応混合物の還流温度で実行される、請求項1に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

発明の分野

本発明は、モノフルオロメチルエーテル、および特にフルオロメチル2,2,2-トリフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチルエーテル(セボフルラン)の調製法に関する。この方法において、所望の生成物の収量は、先行技術の方法よりも改善される。

発明の背景

近年、吸入を介して有用な麻酔特性を有するフッ素化エーテルが発見されている。これらの麻酔薬に含まれるものとして、デスフルラン($\text{CF}_3\text{CHFOCHF}_2$)、イソフルラン($\text{CF}_3\text{CHClOCHF}_2$)、エンフルラン($\text{HClFCCF}_2\text{OCHF}_2$)、およびセボフルラン($(\text{CF}_3)_2\text{CHOCHF}_2$)がある。セボフルランは、その迅速な麻酔の開始および迅速な回復のために、有利な吸入麻酔薬であり、これは、今日の吸入麻酔薬の望ましい特徴である。セボフルランは、吸入経路により、温血の肺呼吸する動物に、酸素または呼吸を補助するのに十分な量で酸素を含む気体性混合物との混合剤中約1容積1%~5容積%で、投与される。

米国特許第3,683,092号および3,689,571号は、吸入麻酔薬としてのセボフルランの使用、およびクロロメチル2,2,2-トリフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチルエーテルを、120℃で過剰の高沸点溶媒中のフッ化カリウム、スルホランと反応させてクロロメチル基の塩素をフッ素と置換することによるセボフルランの合成を開示している。これらの特許はまた、ヘキサフルオロイソプロパノールを硫酸ジメチルおよび水酸化ナトリウム溶液と反応させ、そして続いて、得られるメチル2,2,2-トリフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチルエーテルを三フッ化臭素でフッ素化することによるセボフルランの調製法を開示している。米国特許第4,328,376号は、米国特許第3,689,571号において記載されているものと同様なプロセスで生成する副生成物のオレフィンからのセボフルランの分離を開示している

。

他のセボフルランの合成経路が、以下の特許公報に見られる：米国特許第3,897,502号－メチル2,2,2-トリフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチルエーテルのアルゴン中20%のフッ素でのフッ素化；米国特許第4,250,334号および4,469,898号－フッ化水素、ホルムアルデヒド、および硫酸または他の脱水剤を使用するヘキサフルオロイソプロパノールのフルオロメチル化；米国特許第4,874,901号－高温高压条件下でのクロロメチル2,2,2-トリフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチルエーテルの無溶媒フッ化カリウムとの反応；ならびにPCT国際出願第WO 97 25,303号－ヘキサフルオロイソプロパノールのビス(フルオロメチル)エーテルとの反応。

Okazakiら(J. Fluorine Chem. 1974、4(4)、387)は、フルオロメチルエーテルを生じる電気化学的フッ素化を記載している。ドイツ特許第25 20 962号は、オキシフッ化クロムの存在下、125℃～149℃でフッ化水素を用いる、クロロメチルエーテルからのフルオロメチルエーテルの合成を記載している。Bensoamら(Tetrahedron Lett. 1979、4、353)は、テトラアルキルフルオロホスホランを用いるハロゲン交換によるフルオロメチルエーテルの合成を記載している。最後に、ドイツ特許第28 23 969号は、対応する有機クロリドまたはブロミドの、選択したアミンフッ化水素酸塩との反応による、有機フッ素化合物(モノフルオロメチルエーテルを含む)の調製のためのプロセスを開示している。トリエチルアミンフッ化水素酸塩およびピペリジンフッ化水素酸塩は、そのような有機フッ素化合物の調製に使用されるフッ素化試薬の特定の例であり、有機フッ素化合物は代表的には約40～80%の収率で生成する。

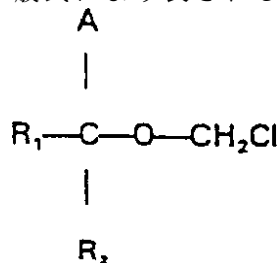
本発明に従って、特定のモノフルオロメチルエーテル、特にセボフルランの合成が提供され、これは既に公知である方法に対して改善された収量により特徴づけられる。

発明の要旨

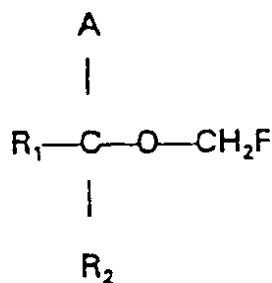
本発明に従って、特定のモノクロロメチルエーテルを、立体障害のある第三級アミンフッ化水素酸塩でフッ素化することにより、対応するモノフルオロメチルエーテルを得る方法が提供される。より詳細には、本発明は、クロロメチル2,2,2-トリフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチルエーテルとジイソプロピルエチルアミンフッ化水素酸塩との反応を包含する、フルオロメチル2,2,2-トリフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチルエーテル(セボフルラン-(CF₃)₂CHOCHF₂)の生成法に関する。

発明の詳細な説明

本発明は、概して、モノクロロメチルエーテルの立体障害のある第三級アミンフッ化水素酸塩でのフッ素化により対応するモノフルオロメチルエーテルを得るための方法に関する。本発明のモノクロロメチルエーテル出発物質は、公知の化合物であり、そして以下の一般式により表される：



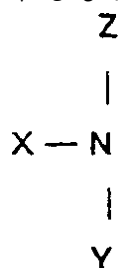
ここで、Aはフッ化低級アルキル、フッ素、または塩素であり、そしてR₁およびR₂は独立して、水素、低級アルキル、分岐低級アルキル、フッ化低級アルキル、フッ素、および塩素から選択されるが、但しA、R₁、またはR₂の少なくとも1つのフッ化低級アルキル、低級アルキル、または分岐低級アルキルである。上記のモノクロロメチルエーテルの立体障害のある第三級アミンフッ化水素酸塩でのフッ素化は、以下の式により表されるモノフルオロメチルエーテルを与える：



ここでA、R₁、またはR₂は、上記で定義したとおりである。

好適な実施態様において、本発明は、クロロメチル2,2,2-トリフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチルエーテルと立体障害のある第三級アミンフッ化水素酸塩とを反応させることによる、フルオロメチル2,2,2-トリフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチルエーテル(セボフルラン)の生成法に関する。

本発明の方法に使用可能な、好適な立体障害のある第三級アミンは、以下の式により表されるものから選択される：



ここでX、Y、およびZは、低級アルキル基であり、それらのうちの少なくとも1つは分岐低級アルキルまたはシクロアルキル基である。上記の式の化合物に存在する分岐または環式低級アルキル基の代表例には、イソプロピル、tert-ブチル、ネオペンチル、シクロヘキシルなどが挙げられる。本発明の好適な実施態様において、立体障害のある第三級アミンは、ジイソプロピルエチルアミンである。

本明細書中で使用される、用語「低級アルキル」は1～6個の炭素を含む飽和アルキル基を意味し、そして他に特に記述されない限り直鎖である。本明細書中で使用される、用語「フッ化低級アルキル」は1～6個の炭素を含み、そして少なくとも1つのフッ素により置換されている飽和アルキル基を意味する。好ましいフッ化低級アルキル基はトリフルオロメチルである。

本発明の反応に使用される立体障害のある第三級アミンフッ化水素酸塩は、フルオロカーボン化学の当業者により理解されるように、インサイチュで実際に形成される。本明細書中で記載される反応の試薬はフッ化水素酸塩として本明細書中で示されるが、主題の合成の改良された収率を提供するとして記載されるのは、立体障害のある第三級アミンの使用である。主題のアミンのフッ化水素酸塩は、無水フッ化水素を約1モル当量の立体障害のある第三級アミン(例えば、ジイソプロピルエチルアミン)と合わせるによりインサイチュで形成され得る。あるいは、予め調製された、安定な、立体障害のある第三級アミンのトリスフッ化水素錯体が、反応混合物に加えられ、そして2モル当量の遊離第三級アミンで処理されて3モル当量の本発明の立体障害のある第三級アミンフッ化水素酸塩をインサイチュで形成し得る。この立体障害のある第三級アミンフッ化水素酸塩は、モノクロロメチルエーテル前駆体と合わされ、そして生成する混合物は、生成物のモノフルオロメチルエーテルを形成させるのに十分な適切な時間加熱される。

本発明の立体障害のある第三級アミンフッ化水素酸塩との加熱によるモノクロロメチルエーテルのモノフルオロメチルエーテルへの転化は、溶媒の非存在下でまたは溶媒(例えば、1-メチル-2-ピロリジノン、スルホランなどのような高沸点不活性溶媒)の存在下で行われ得る。本発明の好適な実施態様において、反応は、さらに溶媒を用いることなく、溶媒としてもまた有利に機能するモノクロロメチルエーテル反応物を過剰に使用して行われる。本発明に従うモノクロロメチルエーテルのモノフルオロメチルエーテルへの転化は、高

10

20

30

40

50

温(50℃～100℃の範囲内)で、大気圧下または密閉された加圧容器中で、行われ得る。本発明の好適な実施態様において、反応はモノクロロメチルエーテルの還流温度で行われる。

本発明においてモノクロロメチルエーテルのモノフルオロメチルエーテルへの転化のために立体障害のある第三級アミンを使用することは、ドイツ特許第28 23 969号において記載されるような、トリエチルアミンフッ化水素酸塩およびピペリジンフッ化水素酸塩のこれまでの使用に勝る実質的な改良である。本発明において得られる所望の生成物の収量は、本明細書中以下に提供される実施例において証明されるように、先に記載されたアミンフッ化水素酸塩を使用して得られるものよりも一貫して優れている。先行技術のアミンフッ化水素酸塩と対照的に、本発明のそれらは、反応において少しもアルキル化されていないことが実証されてきている。先行技術のより立体障害のないアミンフッ化水素酸塩がアルキル化されて反応副生成物としての四級アンモニウム塩を形成することは、これまで文献に記載されていない。本発明の方法において立体障害のある第三級アミンを使用することで得られる、一貫して優れた収量は、このこれまで記載されなかった副反応を避ける結果である。

以下の実施例は本発明をさらに例示し、本明細書中に特に与えられるものがそれに制限されるべきものであるということを意図するのではないことが理解される。

実施例 1

ジイソプロピルエチルアミンフッ化水素酸塩を用いるフルオロメチル2,2,2-トリフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチルエーテルの調製

効率的な換気フード中、液体フッ化水素(85.1 g、4.25mol)をドライアイス／アセトン冷浴中で冷却した1リットルTeflon^{▲ R ▼}反応容器中に移した。容器にドライアイス冷却管、熱電対、および滴下漏斗を装着し、そして1部のクロロメチル2,2,2-トリフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチルエーテル(80.1 g)を加えた。ジイソプロピルエチルアミン(249.0 g、1.93mol)のクロロメチル2,2,2-トリフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチルエーテル(271.0 g)溶液を、内部温度を-5℃～10℃の範囲に保ちながら、ゆっくりと滴下した。滴下終了後、混合物を2リットルのガラス煮沸フラスコに移し、そしてTeflon^{▲ R ▼}容器をジイソプロピルエチルアミン(307.0 g、2.38mol)のクロロメチル2,2,2-トリフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチルエーテル(180.0 g)溶液で洗い、これもまたガラスフラスコに移した。さらに850 gのクロロメチル2,2,2-トリフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチルエーテルを反応フラスコに加えて、合計を1381.1 g (6.38mol)にした。この混合物を16時間加熱還流した。周囲温度まで冷却した後、水(700mL)を反応混合物に加え、激しく振盪した後、生成する層を分離した。下部の有機層をさらに700mLの希塩酸(665mLの水中35mLの12N HCl)で洗った。有機層(1259.7 g)を、NMRおよびガスクロマトグラフィーにより分析した。これは、63.6%のフルオロメチル2,2,2-トリフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチルエーテル(セボフルラン)および35.4%の回収されたクロロメチル2,2,2-トリフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチルエーテルから成り、消費された出発物質を基準にして95%の収率でセボフルランが得られたことを示した。

実施例 2

トリエチルアミンフッ化水素酸塩を用いるフルオロメチル2,2,2-トリフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチルエーテルの調製

トリエチルアミン(5.0 g、49.4mmol)を、トリエチルアミントリスフッ化水素酸(4.0 g、224.8mmol)のクロロメチル2,2,2-トリフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチルエーテル(32.38 g、149.1mmol)溶液に加えた。この混合物を16時間加熱還流し、この間固体を分離した。沈殿物は、トリエチルアミン塩酸塩、およびクロロメチル2,2,2-トリフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチルエーテルのトリエチルアミンとの反応により形成される不要な四級塩(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロイソプロポキシメチル)トリエチルアンモニウムクロリドから成った。周囲温度まで冷却した後、水(50mL)を反応混合物に加え、激しく振盪して全ての固体を溶解した後、下部の有機層を分離した。有機層(27.98 g)を、NMRおよびガスクロマトグラフィーにより分析し、そしてこれが42.3%のフルオロメチル2,2,2-トリ

フルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチルエーテル(セボフルラン)および57.5%の回収されたクロロメチル2,2,2-トリフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチルエーテルから成ることを明らかにした。このことは、消費された出発物質を基準にしてセボフルランの収率が79%であることに対応する。

実施例 3

ジイソプロピルエチルアミンフッ化水素酸塩を用いるフルオロメチル1,1,2,3,3,3-ヘキサフルオロプロピルエーテルの調製

ジイソプロピルエチルアミン(56mL、320mmol)を、クロロメチル1,1,2,3,3,3-ヘキサフルオロプロピルエーテル(98.8 g、440mmol、96%純度)と、ジイソプロピルエチルアミントリスフッ化水素酸錯体(ジイソプロピルエチルアミンと3モル当量の無水フッ化水素酸との反応により予め調製された)(30.7 g、160mmol)との溶液に加えた。混合物をN₂下12時間加熱還流した。冷却すると混合物は固化した。迅速に攪拌しながら、水(100mL)を加えた。下層をCaCl₂で乾燥し、83 gの暗色の液体を得た。NMR分析により、この液体が、88%のフルオロメチル1,1,2,3,3,3-ヘキサフルオロプロピルエーテル、8%の回収されたクロロメチル1,1,2,3,3,3-ヘキサフルオロプロピルエーテル、および4%のジクロロメチル1,1,2,3,3,3-ヘキサフルオロプロピルエーテル(最初のクロロメチルエーテル中に存在する不純物)から成ることが示された。蒸留により、64 gのフルオロメチル1,1,2,3,3,3-ヘキサフルオロプロピルエーテルを透明な無色の液体(沸点68°C)として、消費された出発物質の量を基準にして78%の収率で得た。トリエチルアミンフッ化水素酸を使用した以外は同一の反応条件下における場合、所望のフルオロメチルエーテルの収率は明らかに低下した(52%)。

実施例 4

フッ化水素を使用するフルオロメチル1,2,2,2-テトラフルオロエチルジイソプロピルエチルアミンエーテルの調製

ジイソプロピルエチルアミン(6.97mL、40.0mmol)を、クロロメチル1,2,2,2-テトラフルオロエチルエーテル(9.99 g、60.0mmol)とジイソプロピルエチルアミントリスフッ化水素(ジイソプロピルエチルアミンの3モル当量の無水フッ化水素酸との反応により予め調製された)(3.78 g、20.0mmol)との溶液に加えた。混合物をN₂下10時間加熱還流した。冷却すると、混合物は良く分散されたスラリーになった。氷冷した水(10mL)を、迅速に攪拌しながら加えた。下層をCaCl₂で乾燥し、8.44 gの黄色がかった液体を得た。NMR分析により、この液体が、73%のフルオロメチル1,2,2,2-テトラフルオロエチルエーテル、18%の回収されたクロロメチル1,2,2,2-テトラフルオロエチルエーテル、および7%のジイソプロピルエチルアミン塩酸塩から成ることを示した。このことは、消費された出発物質を基準にして、所望のフルオロメチルエーテルの収率が81%であることに対応する。その他は同一の反応条件下でトリエチルアミンフッ化水素酸を使用した場合、所望のフルオロメチルエーテルの収率は明らかに低下した(35%)。

フロントページの続き

- (72)発明者 レッサー, ラルフ エイ.
アメリカ合衆国 ニュージャージー 07974, ニュー プロビデンス, パール ストリート
77
- (72)発明者 ロゾフ, レオニド エイ.
アメリカ合衆国 ニュージャージー 07410, フェア ローン, ガーデンビュー テラス 3
5-08
- (72)発明者 ラミグ, キース
アメリカ合衆国 ニュージャージー 07050, オレンジ, ローン リッジ ロード 389

審査官 品川 陽子

- (56)参考文献 米国特許第03683092 (US, A)
特開昭54-157503 (JP, A)
特開平11-116521 (JP, A)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07C 41/22
C07C 43/12
CAplus(STN)
REGISTRY(STN)