

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4102188号
(P4102188)

(45) 発行日 平成20年6月18日 (2008. 6. 18)

(24) 登録日 平成20年3月28日 (2008. 3. 28)

(51) Int. Cl.	F I
C O 7 C 41/14 (2006. 01)	C O 7 C 41/14
C O 7 C 43/12 (2006. 01)	C O 7 C 43/12
C O 7 B 61/00 (2006. 01)	C O 7 B 61/00 3 0 0

請求項の数 13 (全 8 頁)

(21) 出願番号	特願2002-551505 (P2002-551505)	(73) 特許権者	501409810
(86) (22) 出願日	平成13年12月21日 (2001. 12. 21)		イネオス フラウアー ホールディングス リミテッド
(65) 公表番号	特表2004-520308 (P2004-520308A)		イギリス国, チェシャー ダブリュエー7 4 キューエフ, ランコーン, ザ ヒース , ピー. オー. ボックス 1 3
(43) 公表日	平成16年7月8日 (2004. 7. 8)	(74) 代理人	100099759
(86) 国際出願番号	PCT/GB2001/005728		弁理士 青木 篤
(87) 国際公開番号	W02002/050003	(74) 代理人	100077517
(87) 国際公開日	平成14年6月27日 (2002. 6. 27)		弁理士 石田 敬
審査請求日	平成16年12月2日 (2004. 12. 2)	(74) 代理人	100087413
(31) 優先権主張番号	0031301.5		弁理士 古賀 哲次
(32) 優先日	平成12年12月21日 (2000. 12. 21)	(74) 代理人	100111903
(33) 優先権主張国	英国 (GB)		弁理士 永坂 友康

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 フルオロメチルヘキサフルオロイソプロピルエーテルの製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ビス（フルオロメチル）エーテルをヘキサフルオロイソプロピルアルコールと、ヘキサフルオロイソプロピルアルコールのレベルに対してモル過剰で存在する酸の存在下において接触させることを含み、ここで前記アルコールに対する前記エーテルのモル比が 2 : 1 より高く、この接触によりエーテルとアルコールを反応させてフルオロメチルヘキサフルオロイソプロピルエーテルを形成し、フルオロメチルヘキサフルオロイソプロピルエーテルを回収することを含む、フルオロメチルヘキサフルオロイソプロピルエーテルの製造方法。

【請求項 2】

アルコールに対するエーテルのモル比が 3 : 1 ~ 12 : 1 である、請求項 1 記載の方法。

【請求項 3】

前記酸がルイス酸およびブレンステッド酸より選ばれる、請求項 1 又は 2 記載の方法。

【請求項 4】

前記酸が硫酸である、請求項 3 記載の方法。

【請求項 5】

ヘキサフルオロイソプロピルアルコールに対する酸のモル比が 2 : 1 ~ 10 : 1 である、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 6】

酸に対するビス（フルオロメチル）エーテルのモル比が 6 : 1 未満である、請求項 1 ~

5 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 7】

酸に対するビス（フルオロメチル）エーテルのモル比が 4 : 1 未満である、請求項 6 記載の方法。

【請求項 8】

ヘキサフルオロイソプロピルアルコールがビス（フルオロメチル）エーテルにゆっくり加えられる、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 9】

50 未満の温度において行われる、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 10】

10 ~ 50 の温度において行われる、請求項 9 記載の方法。

【請求項 11】

フルオロメチルヘキサフルオロイソプロピルエーテルの収率が、ヘキサフルオロイソプロピルアルコール 100g に対して少なくとも 30g である、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 12】

硫酸の存在下において 10 ~ 50 の温度で、ビス（フルオロメチル）エーテルとヘキサフルオロイソプロピルアルコールとを接触させ、ここで前記アルコールに対する前記エーテルのモル比は 3 : 1 ~ 12 : 1 であり、ヘキサフルオロイソプロピルアルコールに対する酸のモル比は 2 : 1 ~ 10 : 1 であり、酸に対するビス（フルオロメチル）エーテルのモル比は 4 : 1 ~ 1 : 2 であり、これによりエーテルとアルコールを反応させてフルオロメチルヘキサフルオロイソプロピルエーテルを形成し、フルオロメチルヘキサフルオロイソプロピルエーテルを回収することを含む、フルオロメチルヘキサフルオロイソプロピルエーテルの製造方法。

【請求項 13】

ビス（フルオロメチル）エーテルが、ホルムアルデヒドとフッ化水素を反応させてビス（フルオロメチル）エーテルを含む反応混合物を形成することにより得られ、このビス（フルオロメチル）エーテルをヘキサフルオロイソプロピルアルコールと接触させてフルオロメチルヘキサフルオロイソプロピルエーテルを形成する、請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、麻酔性を有しかつ "Sevoflurane" として知られている式 $\text{C}_6\text{H}_2\text{F}_6\text{O}$ のフルオロメチルヘキサフルオロイソプロピルエーテルの製造方法に関する。

【背景技術】

【0002】

ヘキサフルオロイソプロピルアルコール ($\text{C}_6\text{H}_2\text{F}_6\text{O}$) とホルムアルデヒド及びフッ化水素との反応を含む、Sevoflurane を製造するための多くの方法が提案されている。US 4,250,334 には、理論過剰量のパラホルムアルデヒド及びフッ化水素並びに十分な硫酸の混合物にヘキサフルオロイソプロピルアルコールを加え、形成した水のほとんどを分離する方法が記載されている。この混合物は 57 以上の温度に保たれる。このような高温において操作することにより、Sevoflurane 蒸気が反応混合物から発生し、集められ、凝縮される。US 4,469,898 には、ヘキサフルオロイソプロピルアルコールをホルムアルデヒド、フッ化水素及び脱水剤、例えば硫酸と混合する方法が記載されている。少なくとも 50 の反応温度が生成物の収率を向上させ、57 ~ 70 の温度が好ましいとされている。

【0003】

特に化学的に強力な物質を用いる高温における操作は、例えばある種の物質を用いて避けない限り、プラントの腐食を引き起こす。そのような工程は技術的な改善を与えるが、

10

20

30

40

50

コストを高める。さらに、そのような工程はかなりの割合の副生成物もしくは未反応物質、例えばHFIPを形成する。これらの成分は所望の生成物の精製及び分離を困難にする。例えば、W099/44978には、粗SevofluraneからHFIPを除去する方法が記載されており、この方法は水性アルカリ洗浄及び多くの工程を含み、複雑な精製工程を与え、コストを高め、高レベルのコントロールを必要とする。

【0004】

Sevofluraneを含む - フルオロエーテルの製造方法は、国際特許公開W093/12057に記載されており、この方法は、非エノール化アルデヒド、たとえばホルムアルデヒドをフッ化水素と反応させて中間体を形成し、この中間体をアルコール、例えばヘキサフルオロイソプロピルアルコールと反応させて - フルオロエーテル、例えばSevofluraneを形成することを含む。トリオキサン（ホルムアルデヒド源としての）及びフッ化水素から誘導され、中間体ビス（フルオロメチル）エーテルを含む反応混合物にヘキサフルオロイソプロピルアルコールを添加することによるSevofluraneの製造は、例19に記載されている。

【0005】

W093/12057に記載されているように、例19で得られる反応生成物は主に、未反応ヘキサフルオロイソプロピルアルコール及び未反応ビス（フルオロメチル）エーテル（BFME）を含み、Sevofluraneの収率は低かった。従って、この方法は、未反応ヘキサフルオロイソプロピルアルコール及びビス（フルオロメチル）エーテルを回収し、リサイクルしたとしても産業上の利用には適さない。

【0006】

W097/25303には、本質的に純粋なビス（フルオロメチル）エーテルをヘキサフルオロイソプロピルアルコールと反応させる、Sevofluraneの製造方法が記載されている。W097/25303にはSevofluraneの良好な収率が報告されている。この反応を周囲温度において行い、HFIPに対するBFMEのモル比が好ましくは2:1以下、通常は0.5:1~1.5:1である方法が記載されている。さらに、大過剰のエーテルは望ましくないとされている。

【発明の開示】

【0007】

我々は驚くべきことに、BFMEをHFIPと、BFMEを従来よりも過剰に用いて反応させることによりSevofluraneを高収率で製造できることを見出した。

【0008】

本発明によれば、ビス（フルオロメチル）エーテルをヘキサフルオロイソプロピルアルコールと、前記アルコールに対する前記エーテルのモル比を2:1より多くして接触させ、これによりエーテルとアルコールが反応し、フルオロメチルヘキサフルオロイソプロピルエーテルが形成し、そしてフルオロメチルヘキサフルオロイソプロピルエーテルを回収することを含む、フルオロメチルヘキサフルオロイソプロピルエーテルの製造方法が提供される。

【0009】

アルコールに対するエーテルのモル比は好適には少なくとも2.5:1、好ましくは3:1~12:1である。最適には、アルコールに対するエーテルのモル比は3:1~10:1である。有利には、HFIPに対して比較的高レベルのBFMEが望ましくない副生成物の形成を低下させる。

【0010】

好適には、この反応は酸の存在下で行われる。

好適な酸はルイス酸、例えば四塩化チタン、三塩化アルミニウム、三フッ化アルミニウム及び五フッ化アンチモン、並びにブレンステッド酸を含む。特に好ましいブレンステッド酸は、フッ化水素、リン酸、フルオロスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、及びより好ましくは、硫酸及びこれらの2種以上の酸の混合物を含む。

【0011】

好ましい実施態様において、本発明は、酸の存在下において、ビス（フルオロメチル）エーテルをヘキサフルオロイソプロピルアルコールと、前記アルコールに対する前記エー

10

20

30

40

50

テルのモル比を2 : 1より多くして接触させ、これによりエーテルとアルコールが反応し、フルオロメチルヘキサフルオロイソプロピルエーテルが形成し、そしてフルオロメチルヘキサフルオロイソプロピルエーテルを回収することを含む、フルオロメチルヘキサフルオロイソプロピルエーテルの製造方法が提供される。

【0012】

H F I Pのレベルに対してモル過剰の酸、好ましくはH F I P 1モルあたり少なくとも1.5モルの酸のモル比でSevofluraneの改良された収率を与え、副生成物、例えばフルオロメチルメトキシヘキサフルオロイソプロピルエーテル及びヘキサフルオロイソプロピルメトキシヘキサフルオロイソプロピルエーテル（これは「ダイマー」として知られている）の形成を低下させることが見出された。H F I Pに対する酸のモル比は好ましくは2 : 1 ~ 10 : 1、特に4 : 1 ~ 10 : 1である。

10

【0013】

望ましくは、酸に対するB F M Eのモル比は6 : 1未満、好ましくは4 : 1未満であり、特に、H F I Pに対する高い比のB F M E、例えば6 : 1より高い。より好ましくは、酸に対するB F M Eのモル比は3未満である。特にH F I Pに対するB F M Eのモル比は3未満である場合、酸に対するB F M Eのモル比は1.5未満である。好適には、酸に対するB F M Eのモル比は少なくとも0.2、望ましくは少なくとも0.5である。

【0014】

H F I P、B F M E及び酸の相対量は有利には、Sevofluraneの形成を促進し、モノ及びダイマーを含む副生成物を抑制するように選ばれる。酸のモルは二塩基酸、例えば硫酸のモルを基準として計算される。

20

【0015】

好ましくは、H F I PはB F M Eにゆっくり、好適には連続的に、例えば滴加し、反応混合物を攪拌しながら、副生成物、特にダイマーの形成を低下させるように加えられる。

【0016】

更に好ましい実施態様において、B F M EとH F I Pの間の反応は50 未満の温度で行うことが好ましいが、望ましくはより高い温度、例えば100 以下で行ってもよい。好適には、この方法は0 以上の温度で行われる。好ましくは、この反応は10 ~ 50 、特に10 ~ 35 の温度で行われる。この反応を50 未満の温度で行うと、高温で行う方法の欠点を避けもしくは低下させるが、Sevofluraneの高収率を可能にする。特に、本発明の好ましい態様における低反応温度は、50 より高い温度で行う反応と比較して、副生成物、例えばフッ素化モノ及びダイマーアセタールの形成を少なくするという優れた選択性を与えることが見出された。

30

【0017】

好適には、この方法は大気圧で行われるが、所望により、加圧もしくは減圧で行ってもよい。

【0018】

本発明の特に好ましい態様によれば、硫酸の存在下において、10 ~ 50 の温度で、ビス（フルオロメチル）エーテルをヘキサフルオロイソプロピルアルコールと、前記アルコールに対する前記エーテルのモル比を3 : 1 ~ 12 : 1とし、ヘキサフルオロイソプロピルアルコールに対する酸のモル比を2 : 1 ~ 10 : 1とし、酸に対するB F M Eのモル比を4 : 1 ~ 1 : 2として接触させ、これによりエーテルとアルコールが反応し、フルオロメチルヘキサフルオロイソプロピルエーテルが形成し、そしてフルオロメチルヘキサフルオロイソプロピルエーテルを回収することを含む、フルオロメチルヘキサフルオロイソプロピルエーテルの製造方法が提供される。

40

【0019】

本発明は、高収率でSevofluraneが得られ、好適には100gのH F I Pあたり少なくとも30g、好ましくは40g、特に好ましくは50g、そして時には90gを超えるSevofluraneが得られる方法を提供する。正確な操作条件は、他のファクター、たとえば副生成物のレベルもしくはタイプ、その後の処理等によってきまる。

50

【 0 0 2 0 】

好適には、Sevofluraneを製造するためのH F I PとB F M Eの接触時間は6時間以下、好ましくは1分～6時間である。より好ましくは、この接触時間は10分～60分、特に15～45分である。この接触時間は好適には、連続法で行うかバッチ法で行うかによって選択される。

【 0 0 2 1 】

ビス(フルオロメチル)エーテルは好ましくは、ホルムアルデヒドもしくはホルムアルデヒド源とフッ化水素との反応により製造される。本発明の特定の態様によれば、ホルムアルデヒドをフッ化水素と反応させてビス(フルオロメチル)エーテルを含む反応混合物を形成し、このビス(フルオロメチル)エーテルをヘキサフルオロイソプロピルアルコールと直接もしくは間接的に接触させ(ここでエーテルとアルコールのモル比は2を超える)、これによりエーテルとアルコールを反応させることを含む、フルオロメチルヘキサフルオロイソプロピルエーテルの製造方法が提供される。

10

【 0 0 2 2 】

B F M Eは精製することなく用いてよく、有利には、B F M Eの製造とその供給材料としての直接使用を含むプロセスを可能にする。または、B F M Eは本発明の方法において用いる前に処理して一部もしくはすべてを精製してもよい。所望により、ビス(フルオロメチル)エーテルを反応混合物から分離し、これを処理して本質的に純粋なビス(フルオロメチル)エーテルを製造し、次いでヘキサフルオロイソプロピルアルコールと反応させてフルオロメチルヘキサフルオロイソプロピルエーテルを製造してもよい。好ましい態様において、Sevofluraneの製造用の材料は、少なくとも10wt%のB F M E、より好ましくは少なくとも70wt%のB F M Eを含み、特に本質的に純粋なB F M Eを含む。所望により、ホルムアルデヒド及び/又はフッ化水素は、所望によりB F M E及びH F I Pに加えて本発明の方法に供給してもよい。

20

【 0 0 2 3 】

Sevofluraneを含む生成物からのSevofluraneの分離、回収及び精製は公知であり、本発明の方法において公知の方法を用いることができる。そのような方法は、少なくとも1回の蒸留工程を含み、通常生成物中に含まれる副生成物及び/又は未反応出発物質、例えばビス(フルオロメチル)エーテルの分離及び回収工程を含む。生成物から回収された材料はヘキサフルオロイソプロピルアルコールとの反応に再利用される。本発明の好ましい態様において、ビス(フルオロメチル)エーテルが回収され、H F I Pとの接触の反応工程に再利用される。

30

【 0 0 2 4 】

この方法はバッチ式又は連続法、又はこれらの組み合わせで行ってよいが、好ましくはバッチ式で行われる。

【 0 0 2 5 】

本発明の好ましい態様は、ホルムアルデヒド(又はポリマー形態のホルムアルデヒド、例えばパラホルムアルデヒドもしくはトリオキサン)とフッ化水素の反応によるビス(フルオロメチル)エーテルの製造工程を含む。ビス(フルオロメチル)エーテルの公知の製造方法を、本発明のこの態様のエーテル形成工程として用いることができる。ホルムアルデヒドとフッ化水素からのビス(フルオロメチル)エーテルの製造は、例えばEP-A-518506、WO93/10070、WO93/12057及びWO93/22265に記載されている。WO93/10070に記載のエーテル製造方法が特に好ましく、反応蒸留カラム内でホルムアルデヒドとフッ化水素を反応させ、本質的に純粋な形態で、特に水を本質的に含まない形態でエーテルを取り出すことを含む。

40

【 0 0 2 6 】

本発明を以下の例を参照して説明する。

【 実施例 】

【 0 0 2 7 】

例 1

50

Sevofluraneを製造し、シールしたP T F E試験管内に単離した。H F I P（約16 μ L）をこの試験管に正確に計量した。この試験管及びその内容物を氷浴内で冷却し、硫酸（20 μ L）及びB F M E（100 μ L）を攪拌しながら加えた。H F I P：B F M E：H₂S O₄のモル比は1.00：9.73：2.47であった。次いでこの試験管を氷浴から取り出し、室温まで暖めた。次いで内容物を30分攪拌した。その後、試験管を氷浴に戻し、内容物を氷水（1 mL）で急冷した。次いで試験管内容物を2 \times 0.5mLのテトラクロロメタンで抽出した。抽出物をあわせ、正確に計量し、ガスクロマトグラフィーで分析した。100gのH F I Pあたり34gのSevofluraneが得られた。

【 0 0 2 8 】

例 2

例 1 に示す方法を用いた。50mLのH F I Pを試験管に入れ、100～200 μ Lの硫酸及びB F M Eをこの試験管に加え、表 1 に示すような収率でSevofluraneが得られた。

【 0 0 2 9 】

【表 1】

実験 #	BFME (μ L)	酸 (μ L)	モル比 HFIP:BFME:H ₂ SO ₄			Sevoflurane (g/100g HFIP)
1	200	100	1.00	6.10	3.83	58.51
2	150	100	1.00	4.58	3.83	57.48
3	150	100	1.00	4.58	3.83	36.74
4	100	150	1.00	3.04	5.75	27.14
5	150	100	1.00	4.58	3.83	41.42
6	150	100	1.00	4.58	3.83	43.74
7	100	100	1.00	3.04	3.83	41.22
8	150	50	1.00	4.58	1.92	31.09
9	200	150	1.00	6.10	5.75	55.95
10	150	100	1.00	4.58	3.83	42.78
11	100	50	1.00	3.04	1.92	33.77
12	150	150	1.00	4.58	5.75	43.22
13	200	50	1.00	6.10	1.92	29.39
14	150	100	1.00	4.58	3.83	43.82
15	200	130	1.00	6.10	4.98	55.92

【 0 0 3 0 】

例 3

シールしたP T F E試験管を氷浴で冷却しておき、硫酸（130 μ L）及びB F M E（200 μ L）を入れた。反応温度をコントロールするため、二重壁反応器を用いて反応混合物を攪拌し、その間、温度を0.1 の範囲内にコントロールした。試験管の内容物を所望の温度に暖め/冷却した。数分間平衡化した後、50 μ LのH F I Pを10 μ Lづつ5分間隔で加えた。最後の20分において、内容物をさらに15～45分間攪拌した。生成物を例 1 の方法によって分離した。結果を表 2 に示す。

【 0 0 3 1 】

【表 2】

実験 #	時間 (分)	温度 (°C)	Sevoflurane (g/100g HFIP)
1	15	22.5	63.42
2	30	22.5	64.11
3	30	22.5	66.74
4	45	22.5	76.25
5	30	15	53.23
6	30	30	91.91
7	30	22.5	66.26
8	30	22.5	66.93
9	45	30	89.58
10	45	15	57.34
11	30	22.5	64.02
12	15	15	40.59
13	15	30	70.48

【 0 0 3 2 】

例 4

5.6mL(10.18g)の98%硫酸を攪拌しながら氷浴内で冷却し、8 mLのB F M E (9.51g)を1 mLずつ14分かけて加えた。この混合物を10分かけて室温まで暖め、25 °Cの水浴にいれ、熱平衡にした。2 mL (3.45g)のH F I PをB F M E / 硫酸混合物に6 mL/hrの速度で加えた。次いでこの混合物を25 °Cにさらに60分間保った。

【 0 0 3 3 】

次いでこの反応混合物を大気圧にて蒸留させ、90%Sevofluraneを含む3.78gの生成物を得、これをガスクロマトグラフィーにより分析した。Sevofluraneの収率は理論最大の約83%であった。

フロントページの続き

(74)代理人 100082898

弁理士 西山 雅也

(72)発明者 シャーラット, アンドリュー ボール

イギリス国, チェシャー シーダブリュ8 1 エスジェイ, ノースウィッチ, ハートフォード, ホ
ワイトホール ドライブ 11

(72)発明者 ドレイパー, リー コリン

イギリス国, フリントシャー シーエイチ5 3 エイチジェイ, ハワーデン, ブラックブルック
アベニュー 39

審査官 松本 直子

(56)参考文献 特表2000-503021(JP, A)

特表昭56-501806(JP, A)

特表平07-502037(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07C 41/14

C07C 43/12

CAplus(STN)