

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2009年5月22日 (22.05.2009)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2009/063783 A1

- (51) 国際特許分類:
C07C 69/708 (2006.01) C07C 43/12 (2006.01)
C07C 41/18 (2006.01) C07C 67/307 (2006.01)
C07C 41/22 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2008/070164
- (22) 国際出願日: 2008年11月6日 (06.11.2008)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2007-294050
2007年11月13日 (13.11.2007) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): ダイキン工業株式会社 (DAIKIN INDUSTRIES, LTD.) [JP/JP]; 〒5308323 大阪府大阪市北区中崎西2丁目4番12号 梅田センタービル Osaka (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 山本 禎洋 (YAMAMOTO, Yoshihiro) [JP/JP]; 〒5660044 大阪府摂津市西一津屋1番1号 ダイキン工業株式会社 淀川製作所内 Osaka (JP). 大塚 達也 (OHTSUKA, Tatsuya) [JP/JP]; 〒5660044 大阪府摂津市西一津屋1番1号 ダイキン工業株式会社 淀川製作所内 Osaka (JP).
- (74) 代理人: 特許業務法人三枝国際特許事務所, 外 (SAEGUSA & PARTNERS et al.); 〒5410045 大阪府大阪市中央区道修町1-7-1 北浜 T N Kビル Osaka (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告書

(54) Title: NOVEL CARBOXYLIC ACID ESTER, USE OF THE SAME, AND METHOD FOR PRODUCING THE SAME

(54) 発明の名称: 新規カルボン酸エステル、その用途及びその製造方法

(57) Abstract: Disclosed is a method for producing a novel compound, namely an α -chloromethoxycarboxylic acid ester represented by the following general formula (1): $(CF_3)_2C(OCH_2Cl)COOR$ (wherein R is as defined below), which is characterized in that an α -methoxycarboxylic acid ester represented by the following general formula (2): $(CF_3)_2C(OCH_3)COOR$ (wherein R represents a hydrocarbon group which may contain at least one atom selected from the group consisting of halogen atoms, an oxygen atom, a nitrogen atom and a sulfur atom) is reacted with a molecular chlorine. Also disclosed is a method for producing 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropyl fluoromethyl ether represented by the following chemical formula: $(CF_3)_2CH(OCH_2F)$, which is characterized in that the α -chloromethoxycarboxylic acid ester is fluorinated and decarboxylated. This invention enables to efficiently produce 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropyl fluoromethyl ether (sevoflurane), which is known as a narcotic compound, at low cost.

(57) 要約: 本発明は、一般式(2): $(CF_3)_2C(OCH_3)COOR$ (式中、Rは炭化水素基であり、該炭化水素基は、ハロゲン原子、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群から選ばれた少なくとも一種の原子を有していても良い)で表される α -メトキシカルボン酸エステルを分子状塩素と反応させることを特徴とする、新規化合物である一般式(1): $(CF_3)_2C(OCH_2Cl)COOR$ (式中、Rは上記に同じ)で表される α -クロロメトキシカルボン酸エステルの製造方法、並びに、該 α -クロロメトキシカルボン酸エステルを、フッ素化及び脱炭酸させることを特徴とする、化学式 $(CF_3)_2CH(OCH_2F)$ で表される1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロイソプロピルフルオロメチルエーテルの製造方法を提供するものである。本発明によれば、麻酔性を有する化合物として知られる1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロイソプロピルフルオロメチルエーテル(セボフルラン)を効率的且つ安価に製造することができる。

WO 2009/063783 A1

明 細 書

新規カルボン酸エステル、その用途及びその製造方法

技術分野

[0001] 本発明はセボフルランの中間体として有用な新規 α -クロロメトキシカルボン酸エステル、その製造方法、及び該 α -クロロメトキシカルボン酸エステルを用いるセボフルランの製造方法に関する。

背景技術

[0002] 化学式: $(CF_3)_2CH(OCH_3)$ で表される1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-メトキシプロパンは、麻酔薬セボフルランの原料として有用な物質である(下記特許文献1、2等参照)。セボフルランを安価に製造することは重要な課題であり、これまでに種々の方法が検討されている。

[0003] 例えば、下記特許文献1には、ヘキサフルオロイソプロパノール(HFIP)をメチル化して得られる1,1,1,3,3,3,-ヘキサフルオロ-2-プロピルメチルエーテルを塩素ガスと反応させて1,1,1,3,3,3,-ヘキサフルオロ-2-プロピルクロロメチルエーテルとした後、有機溶媒中でKFと反応させてセボフルランとする方法、1,1,1,3,3,3,-ヘキサフルオロ-2-プロピルメチルエーテルを BrF_3 と反応させる方法、HFIPをフッ化水素及びホルムアルデヒドと反応させる方法等が記載されている。

[0004] しかしながら、上記したクロロメチルエーテルをKFでフッ素化する反応は、高温と長時間の反応を要するという欠点があり、工業的に実施するには問題がある。また、メチルエーテルを BrF_3 と反応させる方法は、危険性の高い BrF_3 を取り扱う必要があり、大量生産には適した方法ではない。また、HFIPを、フッ化水素及びホルムアルデヒドと反応させる方法は、ポリエーテルが副生するために収率が低いという問題がある。

[0005] これらの問題点を解決する方法として、例えば、下記特許文献3には、フッ化水素とパラホルムアルデヒドを硫酸存在下にHFIPと反応させる方法が開示されている。また、下記特許文献2には、HFIPのメチルエーテルを塩素ガスと反応させて1,1,1,3,3,3,-ヘキサフルオロ-2-プロピルクロロメチルエーテルとした後、フッ化水素およびアミンと反応させる方法が開示されている。

- [0006] また、硫酸存在下にHFIPをフッ化水素及びパラホルムアルデヒドと反応させる方法については、収率を改善する方法として、さらに次のような発明がなされている。
- [0007] 例えば、下記特許文献4には、反応で副生したポリエーテル化合物をフッ化水素と硫酸などの反応促進剤と反応させてセボフルランを得る方法が開示されている。下記特許文献5には、フッ化水素とパラホルムアルデヒドを硫酸存在下にHFIPと反応させ、生成するセボフルランを蒸留あるいは抽出によって平衡混合物から抜き出し、収率を高める方法が開示されている。
- [0008] この他、特許文献6には、HFIPとビス(フルオロメチル)エーテルを酸存在下に反応させる方法が開示されている。
- [0009] セボフルランの製造方法としては、上述した方法以外にも数多くの方法が知られているが、その殆どはHFIPを原料とする方法である。HFIPの製造方法としてはヘキサフルオロアセトン又はその水和物を、触媒存在下に水素還元する方法が知られている(下記特許文献7, 8等参照)。また、ヘキサフルオロアセトンの製造方法としてはヘキサフルオロプロピレンオキシドを触媒存在下に転位させる方法(特許文献9)やヘキサクロロアセトンとフッ化水素でフッ素化する方法(特許文献10)等が知られている。しかしながら、前者の製法は、原料のヘキサフルオロプロピレンオキシドが高価であるという問題がある。また、後者の方法は、生成したヘキサフルオロアセトンと塩酸との分離や、副生成物であるクロロフルオロアセトンの分離等の精製方法が複雑であり、コストが高いという問題がある。
- [0010] このような背景から、ヘキサフルオロアセトンを安価に製造する為の検討がなされている。特にフッ素樹脂のモノマーとして大量に生産されるヘキサフルオロプロペンの副生成物であるオクタフルオロイソブテンをメタノールと反応させた $(CF_3)_2CHCF_2OCH_3$ (2H-オクタフルオロイソブチルメチルエーテル、以下OIMEと略称する)や、OIMEを脱HFして得られる $(CF_3)_2C=CFOCH_3$ (ヘプタフルオロイソブテニルメチルエーテル、以下HIMEと略記する)を原料とする方法が注目される。
- [0011] 例えば、特許文献11には、HIMEを光照射下に酸素と反応させてヘキサフルオロアセトン水和物を製造する方法が開示されている。
- [0012] 特許文献12には、OIME又はHIMEを活性炭触媒下、酸素と反応させてヘキサフル

オロアセトンまたはその水和物を得る方法が開示されている。

- [0013] さらに、特許文献13には、OIMEをトリエチルアミンと反応させてヘキサフルオロアセトンオキシムとし、これを酸で加水分解してヘキサフルオロアセトン水和物を得る方法が開示されている。
- [0014] また、特許文献14には、 $(CF_3)_2C(OH)CO_2CH_3$ (3,3,3-トリフルオロ-2-トリフルオロメチル-2-ヒドロキシプロピオン酸メチル) (以下MTTHPと略記する。)を加水分解し、ハロゲン化剤と反応させて脱炭酸し、ヘキサフルオロアセトン水和物を製造する方法が開示されている。
- [0015] しかしながら、HIMEの光酸化を利用する方法は、工業的に光照射を行うことが困難である上に、収率が低いという問題がある。また、活性炭触媒を使用する酸化方法は、触媒の劣化が著しく、長期的な運転が出来ないことや、ヘキサフルオロアセトンの選択率が低いこと等の問題がある。トリエチルアミンと反応させてオキシムとする方法は、副原料であるトリエチルアミンが高価であるという問題がある。MTTHPを加水分解、ハロゲン化脱炭酸する方法は副原料が安価でかつ収率が高いものの、工程数が長いという欠点を有している。
- [0016] HFIPをヘキサフルオロアセトンを経由することなく安価に製造する方法については次のような検討がなされている。
- [0017] 例えば、特許文献15には、HIMEを酸化してMTTHPを合成し、これを加水分解して、プロトン性溶媒存在下に脱炭酸させてHFIPを得る方法が開示されている。しかしながら、本発明者らが追試した結果、この方法では脱炭酸の際に $CF_3(HCF_2)C=O$ (ペントフルオロアセトン)が副生し、収率が低いことが判明した。
- [0018] このように、ヘキサフルオロアセトンやHFIPを安価に製造することは重要な課題であるが、未だに満足の行く結果が得られていない。
- [0019] 従って、セボフルランを安価に製造する為に、ヘキサフルオロアセトンやHFIPを安価に製造する方法の開発、あるいはこれらを経由しないセボフルランの製造方法の開発等が強く望まれている。

特許文献1: 米国特許第3,683,092号

特許文献2: 特開平11-116521号公報

特許文献3:米国特許第4,250,334号
特許文献4:国際公開WO97/30961
特許文献5:米国特許第6,469,21号
特許文献6:米国特許第5,990,359号
特許文献7:特公昭61-25694号公報
特許文献8:特開平6-184025号公報
特許文献9:米国特許第3,321,515号
特許文献10:米国特許第3,544,633号
特許文献11:特開昭61-277645号公報
特許文献12:特開平1-203339号公報
特許文献13:米国特許第5,466,879号
特許文献14:特開2005-306747号公報
特許文献15:特開2002-234860号公報

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0020] 本発明は、上記した従来技術の現状に鑑みてなされたものであり、その主な目的は、麻醉性を有する化合物として知られる1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロイソプロピルフルオロメチルエーテル(セボフルラン)を効率的且つ安価に製造できる方法、及び該化合物の製造に有用な新規化合物を提供することである。

課題を解決するための手段

[0021] 本発明者は、上記した目的を達成すべく鋭意研究を重ねてきた。その結果、公知化合物である3,3,3-トリフルオロ-2-トリフルオロメチル-2-メキシプロピオン酸エステルを原料として用い、このメキシ基を塩素と反応させることによって、新規化合物である α -クロロメキシカルボン酸エステルが得られることを見出した。そして、該 α -クロロメキシカルボン酸エステルをフッ化アルカリ金属類からなるフッ素化剤と反応させる場合には、ハロゲン交換反応と共に脱炭酸反応が進行して、目的とする1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロイソプロピルフルオロメチルエーテル(セボフルラン)を、比較的簡単な方法によって収率良く製造できることを見出し、ここに本発明を完成するに至

った。

[0022] 即ち、本発明は、下記の α -クロロメキシカルボン酸エステル及びその製造方法、並びに、該 α -クロロメキシカルボン酸エステルからの1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロイソプロピルフルオロメチルエーテル(セボフルラン)の製造方法を提供するものである。

1. 一般式(1): $(CF_3)_2C(OCH_2Cl)COOR$ (式中、Rは炭化水素基であり、該炭化水素基は、ハロゲン原子、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群から選ばれた少なくとも一種の原子を有していても良い)で表される α -クロロメキシカルボン酸エステル。

2. 一般式(1): $(CF_3)_2C(OCH_2Cl)COOR$ (式中、Rは炭化水素基であり、該炭化水素基は、ハロゲン原子、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群から選ばれた少なくとも一種の原子を有していても良い)で表される α -クロロメキシカルボン酸エステルを、フッ素化及び脱炭酸させることを特徴とする、化学式 $(CF_3)_2CH(OCH_2F)$ で表される1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロイソプロピルフルオロメチルエーテルの製造方法。

3. 一般式(1): $(CF_3)_2C(OCH_2Cl)COOR$ (式中、Rは炭化水素基であり、該炭化水素基は、ハロゲン原子、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群から選ばれた少なくとも一種の原子を有していても良い)で表される α -クロロメキシカルボン酸エステルを、化学式: $MF \cdot (HF)_n$ (式中、Mは、H, Na, K又はCsであり、nは0又は1である。)で表されるフッ素化剤と反応させることを特徴とする、上記項2に記載の1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロイソプロピルフルオロメチルエーテルの製造方法。

4. 一般式(2): $(CF_3)_2C(OCH_3)COOR$ (式中、Rは炭化水素基であり、該炭化水素基は、ハロゲン原子、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群から選ばれた少なくとも一種の原子を有していても良い)で表される α -メキシカルボン酸エステルを分子状塩素と反応させることを特徴とする、一般式(1): $(CF_3)_2C(OCH_2Cl)COOR$ (式中、Rは上記に同じ)で表される α -クロロメキシカルボン酸エステルの製造方法。

[0023] 以下、まず、1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロイソプロピルフルオロメチルエーテルの中間体として有用な新規 α -クロロメキシカルボン酸エステル及びその製造方法について記載し、次いで、該 α -クロロメキシカルボン酸エステルから1,1,1,3,3,3-ヘキサ

フルオロイソプロピルフルオロメチルエーテルを製造する方法について記載する。

[0024] 新規 α -クロロメトキシカルボン酸エステル及びその製造方法

本発明によれば、一般式(2): $(CF_3)_2C(OCH_3)COOR$ (式中、Rは炭化水素基であり、該炭化水素基は、ハロゲン原子、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群から選ばれた少なくとも一種の原子を有しても良い)で表される α -メトキシカルボン酸エステルを分子状塩素と反応させることによって、一般式(1): $(CF_3)_2C(OCH_2Cl)COOR$ (式中、Rは上記に同じ)で表される α -クロロメトキシカルボン酸エステルを得ることができる。

[0025] 原料として用いる一般式(2): $(CF_3)_2C(OCH_3)COOR$ で表される α -メトキシカルボン酸エステルにおいて、Rで表される炭化水素基としては、炭素数1~10のアルキル基、アリール基、アラルキル基等を例示できる。

[0026] これらの内で、アルキル基としては、メチル基、エチル基、イソプロピル基、*t*-ブチル基、ヘキシル基等が好ましい。アリール基としてはフェニル基、ナフチル基、ピリジル基、クロロフェニル基等が好ましい。アラルキル基としてはベンジル基、フェネチル基等が好ましい。これらの基の中で、特に、製造コストが安価であることからメチル基が好ましい。

[0027] 尚、一般式(2): $(CF_3)_2C(OCH_3)COOR$ で表される α -メトキシカルボン酸エステルは、特開2002-234860号公報等に記載されている公知化合物である一般式(3): $(CF_3)_2C(OH)COOR$ (式中、Rは上記に同じ)で表されるヒドロキシカルボン酸エステルを原料として、一般的な水酸基のメチル化法、たとえば、アルカリ金属(Li,K,Na等)の水酸化物で水酸基をアルコキシドとした後、ジメチル硫酸等のメチル化剤を反応させる方法で製造することができる。

[0028] 本発明によれば、上記した一般式(2)で表される α -メトキシカルボン酸エステルを分子状塩素と反応させることによって、該 α -メトキシカルボン酸エステル中のメチルエーテル基を塩素化して、一般式(1): $(CF_3)_2C(OCH_2Cl)COOR$ で表される α -クロロメトキシカルボン酸エステルとすることができる。

[0029] これに対して、例えば、米国特許第6,100,434に記載されている塩化アルミとトリオキサンを用いて水酸基をクロロメチル化する方法では、上記一般式(3): $(CF_3)_2C(OH)C$

OORで表される α -ヒドロキシカルボン酸エステルを原料とする場合には、目的物のクロロメチル体の生成は確認されず、原料の回収に止まる結果となった。

[0030] ところが、本発明者の研究によれば、上記一般式(2): $(CF_3)_2C(OCH_3)COOR$ で表される α -メトキシカルボン酸エステルを分子状塩素と反応させる場合には、メチルエーテル基の塩素化が速やかに進行して α -クロロメチル体を得られることが判明した。

[0031] 一般式(2)で表される α -メトキシカルボン酸エステルと分子状塩素との反応は、加熱や各種のラジカル反応開始剤の添加によっても行うことができるが、特に、反応条件の制御が容易な光照射に反応を進行させることが好ましい。

[0032] 光照射下における反応は、例えば、原料中に塩素をバブリングさせる方法によって行うことができる。塩素の使用量は、一般式(2): $(CF_3)_2C(OCH_3)COOR$ で表される α -メトキシカルボン酸エステル1当量に対して0.1~1.7当量程度とすることが好ましく、0.7~1.2当量程度とすることがより好ましい。

[0033] 上記反応は、溶媒の存在下又は非存在下に行うことができる。溶媒を使用する場合には、四塩化炭素、クロロホルム、テトラクロロエチレン、酢酸、二硫化炭素などのように塩素に対して比較的安定な溶媒を使用することが望ましい。

[0034] 反応温度は、通常、0~100°C程度、好ましくは10~50°C程度とすればよい。

[0035] 反応時間は、塩素の流量により規定されるが、塩素流量を上げることにより反応系内の温度上昇が起こるため、除熱状態を考慮しつつ適宜反応時間を設定する必要がある。

[0036] 光照射の条件については、特に限定的ではなく、例えば、200nm~600nmのスペクトル範囲を持つ水銀灯を使用した光照射下に反応を行うことが可能であるが、その他に、例えば、タングステン-ハロゲンランプ、キセノンランプ、水銀-キセノンランプ等を使用して光照射を行ってもよい。

[0037] 上記方法で得られる一般式(1): $(CF_3)_2C(OCH_2Cl)COOR$ で表される α -クロロメトキシカルボン酸エステルは、文献未記載の新規化合物であり、後述する方法によって、収率良く1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロイソプロピルメチルエーテル(セボフルラン)とすることができる。よって、該 α -クロロメトキシカルボン酸エステルは、セボフルランの中間体として有用な化合物である。

[0038] 1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロイソプロピルフルオロメチルエーテル(セボフルラン)の製造方法

本発明によれば、上記一般式(1): $(CF_3)_2C(OCH_2Cl)COOR$ (式中、Rは上記に同じ)で表される α -クロロメキシカルボン酸エステルを、ハロゲン交換反応及び脱炭酸反応に供することによって、化学式: $(CF_3)_2CH(OCH_2F)$ で表される1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロイソプロピルフルオロメチルエーテル(セボフルラン)を得ることができる。

[0039] 本発明者は、セボフルランの合成法の開発を目的として、上記一般式(1)の α -クロロメキシカルボン酸エステルの加水分解及び脱炭酸を行い、セボフルラン前駆体である1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロイソプロピルクロロメチルエーテル(セボクロラン)の合成を試みたが、エステル基のアルカリ加水分解と共にクロロメチルエーテル部の加水分解も進行し、セボクロランの生成は認められなかった。

[0040] ところが、驚くべき事に、上記一般式(1): $(CF_3)_2C(OCH_2Cl)COOR$ で表される α -クロロメキシカルボン酸エステルを原料として、通常ハロゲン交換反応によって一般式(4): $(CF_3)_2C(OCH_2F)COOR$ (式中、Rは上記に同じ)の α -フルオロメキシカルボン酸エステルの合成を試みたところ、ハロゲン交換反応の条件下において、脱炭酸が同時に進行して、化学式: $(CF_3)_2CH(OCH_2F)$ で表される1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロイソプロピルフルオロメチルエーテル(セボフルラン)が得られることが判明した。

[0041] 上記したハロゲン交換反応と脱炭酸反応は、一般式(1)で表される α -クロロメキシカルボン酸エステルを化学式: $MF \cdot (HF)_n$ (式中、Mは、H, Na, K又はCsであり、nは0又は1である。)で表されるフッ素化剤と反応させることによって行うことができる。

[0042] 化学式: $MF \cdot (HF)_n$ で表されるフッ素化剤の具体例としては、フッ化水素、フッ化ナトリウム、フッ化カリウム、フッ化セシウム、酸性フッ化カリウム(KHF_2)、酸性フッ化ナトリウム($NaHF_2$)等を挙げることができる。これらのフッ素化剤は、一種単独又は二種以上混合して用いることができる。

[0043] フッ素化剤の使用量は、一般式(1)で表される α -クロロメキシカルボン酸エステル1当量に対して0.2当量～10当量程度、好ましくは1当量～5当量程度、より好ましくは1当量～3当量程度とすれば良い。

[0044] 反応溶媒としては、誘電率の高い溶媒を用いることが好ましく、例えば、エチレング

リコール、ポリエチレングリコール等のグリコール系溶媒；ジグライムやトリグライム等のグライム系溶媒；N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン等のアミド系溶媒；アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル系溶媒；アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン等のケトン系溶媒；ジメチルスルホキシド等にスルホキシド系溶媒、スルホラン等のスルホン系溶媒などを好適に用いることができる。

[0045] これらの有機溶媒は、一種単独又は二種以上混合して用いることができる。

[0046] 反応温度は、通常、0～200℃程度、好ましくは20～150℃程度、より好ましくは50～100℃程度とすればよい。

[0047] 反応時間は、通常、10分～24時間程度とすればよく、好ましくは1～10時間程度とすればよい。

[0048] 上記した方法で得られる1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロイソプロピルフルオロメチルエーテル(セボフルラン)は、例えば、蒸留、抽出などの公知の方法で分離精製する事が可能である。

発明の効果

[0049] 本発明によれば、公知物質である一般式(3)で表されるヒドロキシカルボン酸エステルを原料として、麻酔薬セボフルラン(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロイソプロピルフルオロメチルエーテル)の中間体として有用な、新規物質である一般式(1)で表される α -クロロメトキシカルボン酸エステルを高収率で得ることが出来る。

[0050] また、該 α -クロロメトキシカルボン酸エステルは、ハロゲン交換反応及び脱炭酸反応によって、効率よくセボフルランとすることができる。

[0051] よって、本発明によれば、公知物質である α -ヒドロキシカルボン酸エステルを原料として、セボフルランを効率的且つ安価に製造する事が可能となる。

発明を実施するための最良の形態

[0052] 以下、実施例を挙げて本発明を更に詳細に説明する。

[0053] 実施例1

光反応用のフラスコに、3,3,3-トリフルオロ-2-トリフルオロメチル-2-メトキシプロピオン酸メチル100g(417mmol)及び四塩化炭素100gを仕込んだ後、水冷・攪拌下・高圧水銀ランプ照射下、内温30℃以下で塩素ガス(10～20ml/min)を5時間かけてゆっくり

と吹き込んだ。

[0054] 吹き込み終了後、反応粗体を水洗し、常圧で蒸留を行い、沸点125～135°C(バス温:165～175°C)の留分として41.3gの3,3,3-トリフルオロ-2-トリフルオロメチル-2-クロロメトキシプロピオン酸メチルを回収した(GCの転化率は37%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 :TMS標準) δ 4.0ppm(s,3H), 5.7ppm(s,2H)

$^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3 : CFCl_3 標準) δ -71.6ppm(s,6F)

MS(EI):m/z(%)=239(21), 159(35),69(55), 59(100), 45(89), 15(48),

比較例1

100mlの3つ口フラスコに、3,3,3-トリフルオロ-2-トリフルオロメチル-2-ヒドロキシプロピオン酸メチル10g(44.25mmol)、 CH_2Cl_2 50ml及び AlCl_3 5.9g(44.25mmol)を仕込んだ後、室温・攪拌下、トリオキサン1.35g(15mmol)を加えた。

[0055] 添加後、室温で約1時間攪拌した後、反応温度を50°Cに上げ、更に4時間反応を行い反応を終了した。

[0056] 反応液を6NのHCl水で分解し、分液・濃縮して反応粗体10gを回収した。

[0057] 反応回収物をGC-MASS分析した結果、目的とするクロロメキシ体は存在せず、原料回収に止まった。

[0058] 尚、回収物にはトリオキサンの塩素化物($\text{Cl-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-Cl}$ 等)が含まれていた。

[0059] 実施例2

50mlのフラスコに、3,3,3-トリフルオロ-2-トリフルオロメチル-2-クロロメトキシプロピオン酸メチル 4.06g(14.8mmol)、KF 2.5g(43mmol)及び平均分子量380～420のポリエチレングリコール(PEG-400) 15gを仕込んだ後、90～95°Cで加熱・攪拌下、約5時間反応を行った。

[0060] 反応回収物をGC-MASS分析及び $^{19}\text{F-NMR}$ による定量分析($\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$ 内部標準)を行った結果、原料である3,3,3-トリフルオロ-2-トリフルオロメチル-2-クロロメトキシプロピオン酸メチルより反応収率45.4%でセボフルランが得られていることが確認できた。

[0061] 実施例3

50mlのSUS製のオートクレーブに、3,3,3-トリフルオロ-2-トリフルオロメチル-2-クロロ

メトキシプロピオン酸メチル 2.0g(7.3mmol)、KF 1.0g(17.2mmol)及び平均分子量380～420のポリエチレングリコール(PEG-400) 5gを仕込んだ後、90～95°Cで加熱・攪拌下、約5時間反応を行った。

[0062] 反応回収物をGC-MASS分析及び¹⁹F-NMRによる定量分析(CF₃CH₂OH内部標準)を行った結果、原料である3,3,3-トリフルオロ-2-トリフルオロメチル-2-クロロメトキシプロピオン酸メチルより反応収率51.7%でセボフルランが得られていることが確認できた。

[0063] 参考例1

100mlの3つ口フラスコに、3,3,3-トリフルオロ-2-トリフルオロメチル-2-クロロメトキシプロピオン酸メチル8.9g(32.42mmol)、MeOH 12g(375mmol)及び20% NaOH水5.2g(37.5mmol)を仕込んだ後、室温・攪拌下、反応を行った。

[0064] 反応液のpHが中性になった段階でもGC分析でエステル体が残留していたので、更に、20% NaOH水3g(21.6mmol)を追加し、エステルが消失するまで反応を行い、反応を終了した。

[0065] 反応液をNMR分析した結果、-CH₂Cl基は存在せず、3,3,3-トリフルオロ-2-トリフルオロメチル-2-ヒドロキシプロピオン酸ナトリウムとなっていることが確認された。

請求の範囲

- [1] 一般式(1): $(CF_3)_2C(OCH_2Cl)COOR$ (式中、Rは炭化水素基であり、該炭化水素基は、ハロゲン原子、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群から選ばれた少なくとも一種の原子を有していても良い)で表される α -クロロメキシカルボン酸エステル。
- [2] 一般式(1): $(CF_3)_2C(OCH_2Cl)COOR$ (式中、Rは炭化水素基であり、該炭化水素基は、ハロゲン原子、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群から選ばれた少なくとも一種の原子を有していても良い)で表される α -クロロメキシカルボン酸エステルを、フッ素化及び脱炭酸させることを特徴とする、化学式 $(CF_3)_2CH(OCH_2F)$ で表される1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロイソプロピルフルオロメチルエーテルの製造方法。
- [3] 一般式(1): $(CF_3)_2C(OCH_2Cl)COOR$ (式中、Rは炭化水素基であり、該炭化水素基は、ハロゲン原子、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群から選ばれた少なくとも一種の原子を有していても良い)で表される α -クロロメキシカルボン酸エステルを、化学式: $MF \cdot (HF)_n$ (式中、Mは、H, Na, K又はCsであり、nは0又は1である。)で表されるフッ素化剤と反応させることを特徴とする、請求項2に記載の1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロイソプロピルフルオロメチルエーテルの製造方法。
- [4] 一般式(2): $(CF_3)_2C(OCH_3)COOR$ (式中、Rは炭化水素基であり、該炭化水素基は、ハロゲン原子、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群から選ばれた少なくとも一種の原子を有していても良い)で表される α -メキシカルボン酸エステルを分子状塩素と反応させることを特徴とする、一般式(1): $(CF_3)_2C(OCH_2Cl)COOR$ (式中、Rは上記に同じ)で表される α -クロロメキシカルボン酸エステルの製造方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2008/070164

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
C07C69/708(2006.01)i, C07C41/18(2006.01)i, C07C41/22(2006.01)i, C07C43/12(2006.01)i, C07C67/307(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07C69/708, C07C41/18, C07C41/22, C07C43/12, C07C67/307

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2008
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2008	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2008

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
Caplus (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 11-116521 A (Inhalon Pharmaceuticals, Inc.), 27 April, 1999 (27.04.99), Claim 9; Par. No. [0003]; example 31 & US 5969193 A & EP 901999 A1	1-4
A	JP 2002-234860 A (Daikin Industries, Ltd.), 23 August, 2002 (23.08.02), Claim 3; Par. No. [0039]; examples 2, 3 (Family: none)	1-4

Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 02 December, 2008 (02.12.08)	Date of mailing of the international search report 09 December, 2008 (09.12.08)
---	--

Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. C07C69/708 (2006.01)i, C07C41/18 (2006.01)i, C07C41/22 (2006.01)i, C07C43/12 (2006.01)i, C07C67/307 (2006.01)i

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. C07C69/708, C07C41/18, C07C41/22, C07C43/12, C07C67/307

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2008年
日本国実用新案登録公報	1996-2008年
日本国登録実用新案公報	1994-2008年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAplus (STN), REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP 11-116521 A (インハロン・ファーマシューティカルス・インコーポレーテッド) 1999.04.27, 請求項9、段落【0003】、実施例31 & US 5969193 A & EP 901999 A1	1-4
A	JP 2002-234860 A (ダイキン工業株式会社) 2002.08.23, 請求項3、段落【0039】、実施例2、実施例3 (ファミリーなし)	1-4

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの
 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献
 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

02.12.2008

国際調査報告の発送日

09.12.2008

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)
 郵便番号100-8915
 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

水島 英一郎

4H

3968

電話番号 03-3581-1101 内線 3443