

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5111787号  
(P5111787)

(45) 発行日 平成25年1月9日(2013.1.9)

(24) 登録日 平成24年10月19日(2012.10.19)

(51) Int. Cl. F 1  
C O 7 D 233/58 (2006.01) C O 7 D 233/58

請求項の数 2 (全 7 頁)

(21) 出願番号	特願2006-153610 (P2006-153610)	(73) 特許権者	000004101 日本合成化学工業株式会社 大阪府大阪市北区小松原町2番4号
(22) 出願日	平成18年6月1日(2006.6.1)	(74) 代理人	100123928 弁理士 井▲崎▼ 愛佳
(65) 公開番号	特開2007-320911 (P2007-320911A)	(74) 代理人	100079382 弁理士 西藤 征彦
(43) 公開日	平成19年12月13日(2007.12.13)	(72) 発明者	中島 貴弘 大阪府大阪市北区大淀中一丁目1番88号 日本合成化学工業株式会社内
審査請求日	平成21年4月8日(2009.4.8)	審査官	磯部 洋一郎

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 2-アルキルイミダゾールの製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

アンモニアと炭素数3～20のアルキルアルデヒドとグリオキザールとから2-アルキルイミダゾールを製造する方法において、水媒体中で、アンモニアとアルキルアルデヒドを不均一状態で反応させてイミン化合物を生成させ、ついで、上記イミン化合物が生成した水媒体中にグリオキザールを加え、上記イミン化合物とグリオキザールを反応させ、2-アルキルイミダゾールの結晶を水媒体中に析出させることを特徴とする2-アルキルイミダゾールの製造方法。

【請求項2】

上記2-アルキルイミダゾールの結晶が析出した水媒体に対して濾過を施す請求項1記載の2-アルキルイミダゾールの製造方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、2-アルキルイミダゾールの製造方法であって、詳しくは針状結晶構造を有する高純度の2-アルキルイミダゾールを製造する方法に関するものである。

【背景技術】

【0002】

2-アルキルイミダゾール、とりわけ2-イソプロピルイミダゾールは、医薬品の中間体として、または各種樹脂の触媒用や染料中間体等、各種有機薬品分野においてその有用

10

20

性が期待される化合物である。上記 2 - イソプロピルイミダゾールは、通常、アンモニアと、イソブチルアルデヒドと、グリオキザールを用い反応させることにより製造することが知られている。

【 0 0 0 3 】

上記製造方法において、原料となるアンモニアおよびグリオキザールは水溶液として供される一方、イソブチルアルデヒドは水不溶性を示すことから、反応系が不均一なものとなる。したがって、メタノール等の水溶性有機溶媒を加えて系全体を均一なものとするのが一般的に行われている（例えば、特許文献 1 参照）。この方法に従い反応により生成される 2 - イソプロピルイミダゾールは、上記水溶性有機溶媒中に溶解しているため、精製の際には上記水溶性有機溶媒を濃縮除去する必要がある。そして、最終的に結晶化させて析出させることにより 2 - イソプロピルイミダゾールが得られる。

10

【特許文献 1】特開 2 0 0 5 - 8 2 5 7 0 号公報

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【 0 0 0 4 】

しかしながら、2 - イソプロピルイミダゾールは結晶性に劣るため、上記濃縮中にオイル状になった後、塊状結晶（砂粒状）となって析出することとなる。その際、2 - イソプロピルイミダゾール以外に副生成物である不純物とともに抱き込んだ状態で結晶化するため、得られる結晶化合物は、2 - イソプロピルイミダゾールの純度の低いものが得られるという問題が生じる。

20

【 0 0 0 5 】

また、上記塊状結晶の 2 - イソプロピルイミダゾールを各種用途に供する場合には、粉碎機等を用いて粉碎しなければならず、上記粉碎の結果、微粉が発生して取り扱い性が悪化するという問題も生じる。

【 0 0 0 6 】

一方、2 - イソプロピルイミダゾールの純度が低い結晶化合物を蒸留精製することも考えられるが、不純物として含有されるイミダゾール類と沸点が近似しているため、不純物を分離除去することが困難であるという問題がある。

【 0 0 0 7 】

本発明は、このような事情に鑑みなされたもので、高純度でかつ取り扱い性に優れた 2 - アルキルイミダゾール、とりわけ 2 - イソプロピルイミダゾールの製造方法の提供をその目的とする。

30

【課題を解決するための手段】

【 0 0 0 8 】

上記の目的を達成するため、本発明は、アンモニアと炭素数 3 ~ 2 0 のアルキルアルデヒドとグリオキザールとから 2 - アルキルイミダゾールを製造する方法において、水媒体中で、アンモニアとアルキルアルデヒドを不均一状態で反応させてイミン化合物を生成させ、ついで、上記イミン化合物が生成した水媒体中にグリオキザールを加え、上記イミン化合物とグリオキザールを反応させ、2 - アルキルイミダゾールの結晶を水媒体中に析出させる 2 - アルキルイミダゾールの製造方法を要旨とする。

40

【 0 0 1 0 】

すなわち、本発明者は、オイル状等の塊状ではなく取り扱い性に優れた結晶構造を有する高純度の 2 - アルキルイミダゾールを得るための製造方法を突き止めるべく研究を重ねた。その結果、従来のように水溶性有機溶媒を用いて均一系とするのではなく、反応系全体を水媒体での不均一系とし、水不溶性または水難溶性の 2 - アルキルイミダゾールを水媒体中で結晶化させることを想起した。そして、これに基づき、まず、アンモニアを含有する水媒体中に、水不溶性または水難溶性の炭素数 3 ~ 2 0 のアルキルアルデヒドを添加してイミン化合物（中間反応物）を生成させた後、これにグリオキザールを加え反応させることにより 2 - アルキルイミダゾール含有の懸濁液（スラリー状物）を作製すると、2 - アルキルイミダゾールが結晶化していることから副生成物であるイミダゾールとの分離

50

を容易に行うことができ、従来のようなオイル状ではなく、針状結晶構造を有する高純度の2-アルキルイミダゾールを得ることが可能となることを見出し本発明に到達した。

【発明の効果】

【0011】

このように、本発明の2-アルキルイミダゾールの製造方法は、水媒体中で、アンモニアと、水不溶性または水難溶性の炭素数3～20のアルキルアルデヒドを不均一状態で反応させてイミン化合物を生成させ、このイミン化合物が生成した水媒体中にグリオキザールを加え反応させることにより、水媒体中に2-アルキルイミダゾールを結晶化させ、2-アルキルイミダゾール含有の懸濁液（スラリー状物）を作製するものである。そして、この懸濁液（スラリー状物）から結晶化した2-アルキルイミダゾールを取り出すことにより高純度の2-アルキルイミダゾールを得ることができる。このように、水不溶性または水難溶性のアルキルアルデヒドを用いて2-アルキルイミダゾールを製造するにあたり、従来のような水溶性有機溶媒を用いず、水媒体での不均一な反応系にて原料成分を配合し、2-アルキルイミダゾールの結晶を析出させながら反応させることにより、2-アルキルイミダゾールを生成させるものであり、例えば、得られた反応生成物を含有する水媒体を濾過し乾燥させることにより針状結晶構造を有し、かつ高純度の2-アルキルイミダゾールを得ることができる。

10

【0012】

したがって、2-アルキルイミダゾールと沸点が近似するため蒸留精製による除去が困難であった副生成物であるイミダゾールとの分離が容易となり、針状結晶構造を有し、かつ高純度の2-アルキルイミダゾールを得ることができるのである。

20

【発明を実施するための最良の形態】

【0013】

本発明の2-アルキルイミダゾールの製造方法では、アンモニアと、アルキルアルデヒドと、グリオキザールとが用いられ、これらが反応に供される。上記アンモニアおよびグリオキザールは、通常、それぞれ水溶液として反応に供される。具体的には、上記アンモニアとしては5～30重量%のアンモニア水溶液が、グリオキザールは40重量%程度の水溶液が用いられる。

【0014】

また、上記アルキルアルデヒドは、水不溶性または水難溶性のアルキルアルデヒドであり、炭素数3～20のアルキルアルデヒドであればよく、好ましい炭素数としては3～10、さらに好ましくは3～6である。具体的には、例えば、プロピオンアルデヒド、イソブチルアルデヒド、n-ブチルアルデヒド、バレルアルデヒド、イソバレルアルデヒド、ピバロイルアルデヒド、ヘキサナール、2-メチルペンタナール、ヘプタナール、オクタナール、ノナナール等があげられ、中でも特にイソブチルアルデヒドを用いた2-イソプロピルイミダゾールの製造に有効である。

30

【0015】

本発明では、2-アルキルイミダゾールは、つぎのようにして製造される。まず、水媒体中で、アンモニアと上記アルキルアルデヒドを不均一状態で反応させることにより、中間生成物であるイミン化合物を作製する。ついで、このイミン化合物が生成した水媒体中に、グリオキザールを添加して結晶を析出させながら反応させることにより2-アルキルイミダゾールの結晶を含有する白色懸濁液（スラリー状）が生成される。このように、本発明では、反応を2段階にて行うとともに、反応系全体を水媒体での不均一系で行うことを最大の特徴とするものである。なお、本発明において、上記不均一状態とは、水媒体中に配合されたアンモニア、アルキルアルデヒドが完全に溶解せず懸濁した状態であることをいう。

40

【0016】

そして、上記反応生成物、すなわち、2-アルキルイミダゾールの結晶を含有する白色懸濁液を遠心濾過器等によって濾過し、濾過物を乾燥することにより針状結晶構造を有する2-アルキルイミダゾールが得られる。このようにして得られた針状結晶構造を有する

50

2 - アルキルイミダゾールは、不純物が除去され純度の高いものである。

【0017】

本発明の2 - アルキルイミダゾールの反応工程における反応条件としては、温度条件を5 ~ 30 の範囲に設定することが好ましい。

【0018】

そして、上記各配合成分の添加方法としては、一括方式、分割方式、滴下方式等の方法があげられるが、なかでも滴下方式であることが好ましい。上記滴下方式による添加方法での、アンモニア水溶液に上記アルキルアルデヒドを滴下にて添加する際の滴下速度は、適宜に設定されるが、例えば、反応による発熱を考慮し、前述の温度条件の範囲内を維持することのできる滴下速度に設定することが好ましい。したがって、具体的には、30分 ~ 2時間に設定することが好ましい。

10

【0019】

さらに、上記イミン化合物(中間生成物)が生成した水媒体中にグリオキザール水溶液を添加するに際しては、アンモニアとアルキルアルデヒドとの反応から得られるイミン化合物(中間生成物)の生成率が10%以上、特に20%以上となった時点から添加することが好ましい。生成率が小さすぎると副生成物の割合が多くなる傾向があり好ましくない。

【0020】

そして、グリオキザール水溶液を滴下して添加する際の滴下速度に関しても、上記と同様、反応による発熱を考慮し、前述の温度条件の範囲内を維持することのできる滴下速度に設定することが好ましい。したがって、具体的には、1 ~ 5時間に設定することが好ましい。

20

【0021】

本発明の2 - アルキルイミダゾールの製造方法における、各配合成分の総仕込み割合は、モル比で、アンモニア/アルキルアルデヒド/グリオキザール = 1.8 ~ 2.2 / 0.9 ~ 1.4 / 0.9 ~ 1.1の範囲となるように設定することが好ましい。すなわち、このような範囲に各配合成分の総仕込み割合を設定することにより、アンモニアとグリオキザールのみで反応し、無置換イミダゾールが生成することを抑制することができる。

【0022】

本発明においては、2段目の反応、すなわち、イミン化合物(中間生成物)とグリオキザールとの反応で、目的物である2 - アルキルイミダゾールが生成し、生成とともにその相当量が析出され、濾過、乾燥される。反応時に析出されなかったものは濾過の際、母液に残るため、濃縮され、再度濾過、乾燥され、取り出される。これにより、副生成物であるイミダゾールと分離させることが可能となり、高純度の2 - アルキルイミダゾールを得ることができる。そして、得られる2 - アルキルイミダゾールは、従来のような塊状結晶ではなく、針状結晶構造を有するものであって、いわゆる長繊維形状を有するものであり、このような結晶構造を有するものの集合体として得られる。

30

【0023】

以下、実施例をあげて本発明をさらに具体的に説明するが、本発明はその要旨を超えない限り以下の実施例に限定されるものではない。

40

なお、例中「部」、「%」とあるのは、断りのない限り重量基準を意味する。

【実施例1】

【0024】

25%アンモニア水溶液150.0g(2.2mol)を投入した反応容器に、25でイソブチルアルデヒド72.1g(1.0mol)を、約30分かけて滴下し反応させた。得られた反応混合物(中間生成物)に、40%グリオキザール水溶液145.0g(1.0mol)を、25で約2時間かけて滴下した。2時間攪拌した後、得られた白色懸濁液を、遠心濾過器を用いて濾過し乾燥することにより、2 - イソプロピルイミダゾールの白色結晶を88g(収率80%、純度99.7%)得た。さらに、得られた母液を半量まで濃縮し、上記と同様に濾過し乾燥した結果、2 - イソプロピルイミダゾールの白色

50

結晶を14.3g(収率13%、純度99.5%)得た。

【0025】

得られた白色結晶の2-イソプロピルイミダゾールは、針状結晶構造を有するものの集合体であった。また、得られた針状結晶構造を有する2-イソプロピルイミダゾールを顕微鏡にて確認し、その顕微鏡写真を図1に示す。図1の顕微鏡写真より、得られた2-イソプロピルイミダゾールは、針状結晶構造を有するものであって、いわゆる長繊維形状を有するもので、このような結晶構造を有するものの集合体として得られていることがわかる。

なお、上記顕微鏡写真の撮影条件は、ニコン社製の顕微鏡(型式:OPTIPHOT 2)を用い、倍率50倍にて撮影した。また、上記純度・収率の測定には、ガスクロマトグラフを用い、詳細には、カラム:Agilent製 HP-WAX 0.53mm×30m×1.0μm、カラム温度:100 から10 /分で220 まで昇温し220 で8分保持、注入口:250 、検出器(水素炎イオン化検出器):250 、キャリアーガス:20mL/分の条件にて、内部標準法にて測定した。

【実施例2】

【0026】

25%アンモニア水溶液150.0g(2.2mol)を投入した反応容器に、25 でイソブチルアルデヒド86.5g(1.2mol)を、約30分かけて滴下し反応させた。得られた反応混合物(中間生成物)に、40%グリオキサール水溶液145.0g(1.0mol)を、25 で約2時間かけて滴下した。2時間攪拌した後、得られた白色懸濁液を、遠心濾過器を用いて濾過し乾燥することにより、2-イソプロピルイミダゾールの白色結晶を79g(収率72%、純度99.4%)得た。さらに、得られた母液を半量まで濃縮し、上記と同様に濾過し乾燥した結果、2-イソプロピルイミダゾールの白色結晶を17.6g(収率16%、純度99.2%)得た。なお、上記純度・収率の測定は、実施例1と同様の測定方法に従って行なった。

【0027】

〔比較例1〕

25%アンモニア水溶液150.0g(2.2mol)に120gのメタノールを加えた溶液を投入した反応容器に、25 でイソブチルアルデヒド72.1g(1.0mol)を、約30分かけて滴下し反応させた。得られた反応混合物に、40%グリオキサール水溶液145.0g(1.0mol)を、25 で約2時間かけて滴下した。2時間攪拌した後、得られた反応溶液をガスクロマトグラフで定量した結果、2-イソプロピルイミダゾールを104.5g(収率95%)含んでいた。得られた反応溶液をエバポレーターで濃縮してオイル状物とし、このオイル状物を減圧蒸留することにより、2-イソプロピルイミダゾールを白色固体(塊状)として77g(収率70%、純度98.4%)得た。得られた白色固体はミルを用いて粉碎した。

【0028】

なお、上記定量・純度・収率の測定には、ガスクロマトグラフを用い、詳細には、カラム:Agilent製 HP-WAX 0.53mm×30m×1.0μm、カラム温度:100 から10 /分で220 まで昇温し220 で8分保持、注入口:250 、検出器(水素炎イオン化検出器):250 、キャリアーガス:20mL/分の条件にて、内部標準法にて測定した。

【産業上の利用可能性】

【0029】

本発明は、2-アルキルイミダゾール、とりわけ2-イソプロピルイミダゾールを得るための製造方法であり、かかる2-アルキルイミダゾールは、例えば、医薬品中間体、染料の中間体、さらにはエポキシ樹脂やポリウレタン樹脂等の各種樹脂の触媒等に有用である。

【図面の簡単な説明】

【0030】

10

20

30

40

50

【図1】実施例1で得られた2-イソプロピルイミダゾールの結晶構造を示す顕微鏡写真である。

【図1】



---

フロントページの続き

- (56)参考文献 特開昭51-127075(JP,A)  
特開平01-160969(JP,A)  
特開2005-082570(JP,A)  
独国特許出願公開第02360175(DE,A1)  
Langenbeck Wolfgang et al., Justus Liebigs Annalen der Chemie, 1954年, Vol.585, p.  
68-80  
Radziszewski, Chem. Ber., Vol.16, p.747-749

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)  
C07D 233/58  
CAplus(STN)  
REGISTRY(STN)