(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号
特許第3688785号
(P3688785)
(45)発行日　平成17年8月31日(2005.8.31)　(24)登録日　平成17年6月17日(2005.6.17)

(51)Int.Cl.[7]　F I
C07C 331/20　C07C 331/20
C07C 331/22　C07C 331/22
C07C 331/26　C07C 331/26
C07C 331/28　C07C 331/28
C07C 331/30　C07C 331/30

請求項の数 2　(全 15 頁)

(21)出願番号　特願平8-9975
(22)出願日　平成8年1月24日(1996.1.24)
(65)公開番号　特開平9-202767
(43)公開日　平成9年8月5日(1997.8.5)
審査請求日　平成14年11月13日(2002.11.13)

前置審査

(73)特許権者　000115980
レンゴー株式会社
大阪府大阪市福島区大開４丁目１番１８６号
(74)代理人　100074206
弁理士　鎌田　文二
(74)代理人　100084858
弁理士　東尾　正博
(74)代理人　100087538
弁理士　鳥居　和久
(72)発明者　李　革
福井県坂井郡金津町自由ケ丘１丁目８番１０号　レンゴー株式会社福井研究所内

最終頁に続く

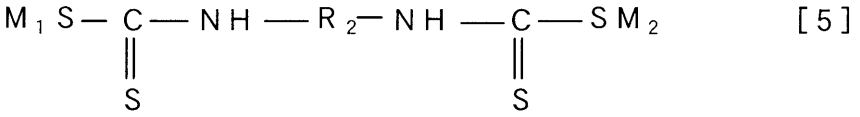
(54)【発明の名称】イソチオシアネート化合物の製造法

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
化学式〔１〕
R_1-NH_2　〔１〕
（式中、R_1は、鎖状パラフィン、オレフィン、アルキン、シクロパラフィン、シクロオレフィン、シクロアルキン、芳香環、ヘテロ化合物の水酸基置換体又はカルボキシル基置換体を表す。）で表されるアミノ化合物を塩基の存在下で二硫化炭素と反応させて化学式〔２〕
【化１】

$$R_1-NH-\overset{\overset{S}{\|}}{C}-SM \qquad [2]$$

（式中、R_1は、化学式〔１〕におけるR_1と同様であり、Mは、水素原子、アルカリ金属原子、無置換又は置換されたアンモニウムを表す。）で表されるジチオカルバミン酸又はその塩を生成し、次いで、水溶性有機溶媒及び二硫化炭素の存在下、０～４０℃で過酸化水素と反応させることによる、化学式〔３〕
R_1-NCS　〔３〕
（式中、R_1は、化学式〔１〕におけるR_1と同様である。）で表されるイソチオシアネ

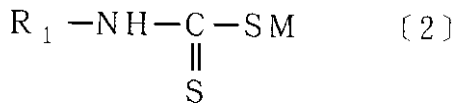
ート化合物の製造法。
【請求項２】
化学式〔４〕
$H_2N-R_2-NH_2$　〔４〕
（式中、R_2は、鎖状パラフィン、オレフィン、アルキン、シクロパラフィン、シクロオレフィン、シクロアルキン、芳香環、ヘテロ化合物、又はこれらの置換体を表す。）で表されるジアミノ化合物を塩基の存在下で二硫化炭素と反応させて化学式〔５〕
【化２】



［５］

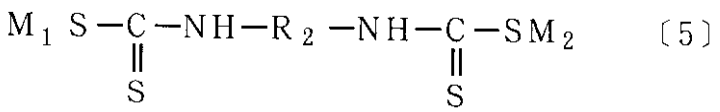
（式中、R_2は、化学式〔４〕におけるR_2と同様であり、M_1及びM_2は、水素原子、アルカリ金属原子、無置換又は置換されたアンモニウムを表す。）で表されるジジチオカルバミン酸又はその塩を生成し、次いで、水溶性有機溶媒及び二硫化炭素の存在下、０～４０℃で過酸化水素と反応させることによる、化学式〔６〕
$SCN-R_2-NCS$　〔６〕
で表されるジイソチオシアネート化合物の製造法。
【発明の詳細な説明】
【０００１】
【発明の属する技術分野】
この発明は、イソチオシアネート化合物の製造法に関する。
【０００２】
【従来の技術】
イソチオシアネート基を有する化合物の製造方法は、各種が知られている。例えば、（１）オレフィン、エポキシ化合物、ハロゲン化物とチオシアン酸の反応（Chem.Pharm.Bull.(Tokyo),8,486(1960)、Chem.Pharm.Bull.,17,2110(1969)、米国特許3,111,536 号公報等）、（２）ジチオカルバミン酸塩とクロルギ酸エステルによる反応（Acta.Chem.Scand.,10,432(1956)、Z.Naturforsch.,Teil B,28,530(1973)）、（３）アミノ化合物とチオホスゲンの反応（米国特許2,824,887 号公報、GB 999,221号公報）が知られている。
【０００３】
【発明が解決しようとする課題】
しかしながら、上記（１）では、異性体であるチオシアン酸の生成を制御することが容易でなく、（２）では、クロルギ酸エステルが比較的高価であり、また有毒な硫化カルボニルが反応で生成し、（３）では、高価かつ有毒のチオホスゲンを使用するという問題点を有する。また、（１）～（３）のいずれも、収率が満足できるものではないという問題点も有している。
【０００４】
また、ジチオカルバメートを過酸化水素を用いてイソチオシアネートに転換する方法も知られている（Indian J.Chem.,8,759(1970)、ドイツ国特許 2,105,473号公報）が、この反応は副反応等により収率が低かった。
【０００５】
そこで、この発明の課題は、安全にかつ収率よくイソチオシアネート化合物を製造することにある。
【０００６】
【課題を解決するための手段】
上記の課題を解決するため、この発明においては、化学式〔３〕
R_1-NCS　〔３〕
（式中、R_1は、鎖状パラフィン、オレフィン、アルキン、シクロパラフィン、シクロオ

レフィン、シクロアルキン、芳香環、ヘテロ化合物、又はこれらの置換体を表す。）
で表されるイソチオシアネート化合物の製造法として、化学式〔１〕
R_1-NH_2　〔１〕
（式中、R_1 は、化学式〔３〕中のR_1 と同様である。）
で表されるアミノ化合物を塩基の存在下で二硫化炭素と反応させて化学式〔２〕
【０００７】
【化３】



〔２〕

【０００８】
（式中、R_1 は、化学式〔３〕におけるR_1 と同様であり、Ｍは、水素原子、アルカリ金属原子、無置換又は置換されたアンモニウムを表す。）
で表されるジチオカルバミン酸又はその塩を生成し、次いで、水溶性有機溶媒の存在下で過酸化水素と反応させることを見いだしたのである。
【０００９】
また、化学式〔６〕
$SCN-R_2-NCS$　〔６〕
（式中、R_2 は、鎖状パラフィン、オレフィン、アルキン、シクロパラフィン、シクロオレフィン、シクロアルキン、芳香環、ヘテロ化合物、又はこれらの置換体を表す。）
で表されるジイソチイオシアネート化合物の製造法として、化学式〔４〕
$H_2N-R_2-NH_2$　〔４〕
（式中、R_2 は、化学式〔６〕におけるR_2 と同様である。）
で表されるジアミノ化合物を塩基の存在下で二硫化炭素と反応させて化学式〔５〕
【００１０】
【化４】



〔５〕

【００１１】
（式中、R_2は、化学式〔６〕におけるR_2と同様であり、M_1及びM_2は、水素原子、アルカリ金属原子、無置換又は置換されたアンモニウムを表す。）
で表されるジチオカルバミン酸又はその塩を生成し、次いで、水溶性有機溶媒の存在下で過酸化水素と反応させることを見出したのである。
【００１２】
上記反応において、アミノ化合物と二硫化炭素を反応させることにより、ジチオカルバミン酸又はその塩を生成させ、この反応液をそのまま、又は、ジチオカルバミン酸又はその塩を単離して、過酸化水素との反応に供与するので、チオホスゲン等の有毒物質を用いることなく、また、硫化カルボニル等の有毒ガスを発生することなく、安全にイソチオシアネート化合物を生成することができ、また、収率も向上させることができる。
【００１３】
これらの化合物は、医農薬の合成原料として用いることができ、また、抗菌作用や抗かび作用を有するので、抗菌剤や抗かび剤としても用いることもできる。特に、上記の製造方

法を用いることにより、同一分子内に水酸基等の官能基を有するイソチオシアネート化合物も製造することが可能となり、新規化合物を供与することが可能となった。

【００１４】

【発明の実施の形態】

この発明について、更に詳しく説明する。

【００１５】

この発明のかかる製造法に用いられる原料として用いられるアミノ化合物は、一般的に化学式〔１〕で表される。

【００１６】

R_1-NH_2　　〔１〕

ここでR_1は、鎖状パラフィン、オレフィン、アルキン、シクロパラフィン、シクロオレフィン、シクロアルキン、芳香環、ヘテロ化合物、又はこれらの置換体としては、特に限定されるものではない。このようなR_1を有する上記化学式〔１〕で表されるアミノ化合物の具体例としては、ｎ－プロピルアミン、イソプロピルアミン、ｎ－ブチルアミン、ｓ－ブチルアミン、ｔ－ブチルアミン、イソブチルアミン、ｎ－アミルアミン、ｔ－アミルアミン、１，２－ジメチルプロピルアミン、１－エチルプロピルアミン、イソアミルアミン、１－メチルブチルアミン、２－メチルブチルアミン、ジイソプロピルアミン、１，３－ジメチルブチルアミン、３，３－ジメチルブチルアミン、ｎ－ヘキシルアミン、２－ヘプチルアミン、３－ヘプチルアミン、ｎ－ヘプチルアミン、１，５－ジメチルヘキシルアミン、２－エチルヘキシルアミン、１－メチルヘプチルアミン、ｎ－オクチルアミン、ｔ－オクチルアミン、ｎ－ノニルアミン、ｎ－デシルアミン、アリルアミン、プロパルギルアミン、１，１－ジメチルプロパルギルアミン、（アミノメチル）シクロプロパン、シクロブチルアミン、シクロペンチルアミン、シクロヘキシルアミン、シクロヘプチルアミン、シクロヘキサンメチルアミン、２－メチルシクロヘキシルアミン、４－メチルシクロヘキシルアミン、１－シクロヘキシルエチルアミン、シクロオクチルアミン、２，３－ジメチルシクロヘキシルアミン、２－（１－シクロヘキシル）エチルアミン、アリルシクロヘキシルアミン、３－メトキシプロピルアミン、３－エトキシプロピルアミン、アニリン、トルイジン、エチルアニリン、アニシジン、フェネチジン、２－（アミノメチル）－１－エチルピロリジン、２－（アミノエチル）－１－メチルピロリジン、３－（アミノメチル）ピリジン、４－（アミノメチル）ピリジン、２－（２－アミノエチル）－１－メチルピロール等をあげることができる。

【００１７】

また、上記置換基としては、パラフィン、オレフィン等以外の水酸基、カルボキシル基等の官能基であってもよい。

【００１８】

R_1の置換基として水酸基を有するものは、特に限定されるものではない。このようなR_1を有する上記化学式〔１〕で表されるアミノ化合物の具体例としては、３－アミノ－１－プロパノール、４－アミノ－１－ブタノール、５－アミノ－１－ペンタノール、３－アミノ－２，２－ジメチルプロパノール、６－アミノ－１－ヘキサノール、６－アミノ－２－メチル－２－ヘプタノール、４－アミノ－シクロヘキサノール、ｔｒａｎｓ－２－アミノシクロヘキサノール、３－アミノメチル－３，５，５－トリメチルシクロヘキサノール、４－（２－アミノエチル）フェノール、４－アミノフェノール、４－アミノクレゾール、４－アミノベンジルアルコール、４－アミノフェネチルアルコール、２－（２－アミノエトキシ）エタノール等をあげることができる。

【００１９】

また、R_1の置換基としてカルボキシル基を有するものは、特に限定されるものではない。このようなR_1を有する上記化学式〔１〕で表されるアミノ化合物の具体例としては、３－アミノ酪酸、４－アミノ酪酸、３－アミノイソ酪酸、５－アミノ吉草酸、６－アミノカプロン酸、２－アミノ－３－メチル吉草酸、２－アミノ－４－メチル吉草酸、７－アミノ－ヘプタン酸、２－アミノカプリル酸、８－アミノカプリル酸、２－アミノ－４－ペン

テン酸、ｔｒａｎｓ－４－（アミノメチル）シクロヘキサンカルボン酸、４－アミノメチル安息香酸、６－アミノニコチン酸、４－アミノフェニル酢酸、４－アミノフェニルプロピオン酸、４－アミノフェニル酪酸等をあげることができる。

【００２０】

さらに、この発明に係る製造法の原料として用いられるアミノ化合物としては、一分子中に１級アミノ基を２つ含有するジアミノ化合物であってもよい。これは、化学式〔４〕

$H_2N-R_2-NH_2$　　〔４〕

で表され、これを用いると、一分子中にイソチオシアネート基を２つ含有するジイソチオシアネート化合物を製造することができる。

【００２１】

上記化学式〔４〕のR_2は、鎖状パラフィン、オレフィン、アルキン、シクロパラフィン、シクロオレフィン、シクロアルキン、芳香環、ヘテロ化合物、又はこれらの置換体を表す。

【００２２】

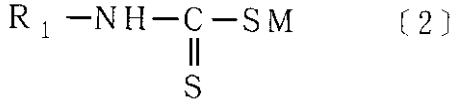
上記R_2としては、特に限定されるものではない。このようなR_2を有する上記化学式〔４〕で表されるジアミノ化合物の具体的としては、トリメチレンジアミン、テトラメチレンジアミン、ペンタメチレンジアミン、２，２－ジメチル－１，３－プロパンジアミン、ヘキサメチレンジアミン、ヘプタメチレンジアミン、オクタメチレンジアミン、ノナメチレンジアミン、２，２，４－トリメチル－１，６－ヘキサメチレンジアミン、２，４，４－トリメチル－１，６－ヘキサメチレンジアミン、デカメチレンジアミン、１，３－シクロヘキサンビス（メチルアミン）、５－アミノ－２，２，４－トリメチル－１－シクロペンタンメチルアミン、５－アミノ－１，３，３－トリメチルシクロヘキサンメチルアミン、１，８－ｐ－メンタンジアミン、ｍ－キシリレンジアミン、ｐ－キシリレンジアミン、エチレングリコールビス（３－アミノプロピル）エーテル、ｐ－フェニレンジアミン、４，４’－ジアミノビフェニル、４，４’－メチレンジアニリン等が挙げられる。

【００２３】

上記化学式〔１〕で表されるアミノ化合物を、塩基の存在下で二硫化炭素と反応させることにより、下記化学式〔２〕で表されるジチオカルバミン酸又はその塩が生成される（以下、この反応を「第１反応」と称する）。

【００２４】

【化５】



〔２〕

【００２５】

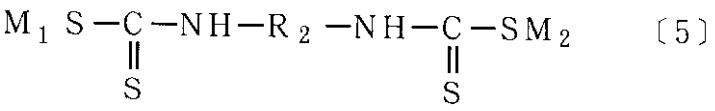
なお、化学式〔２〕中、R_1は化学式〔１〕におけるR_1と同様である。また、Ｍは、水素原子、Ｎａ、Ｋ等のアルカリ金属原子、無置換又は置換されたアンモニウムを表す。

【００２６】

但し、第１反応に供与するアミノ化合物が化学式〔４〕で表されるジアミノ化合物であるときは、両方のアミノ基が反応するので、化学式〔５〕で表されるジチオカルバミン酸又はその塩が生成される。

【００２７】

【化６】



〔５〕

【００２８】
なお、化学式〔５〕中、R_2 は化学式〔４〕におけるR_2 と同様であり、M_1 及びM_2 は、水素原子、Ｎａ、Ｋ等のアルカリ金属原子、無置換又は置換されたアンモニウムを表す。

【００２９】
上記第１反応における上記アミノ化合物と二硫化炭素の使用割合は、特に限定されるものではないが、反応効率の面から、上記アミノ化合物中のアミノ基１当量当たり１．０～１０．０倍当量がよく、１．５～５．０倍当量が好ましい。１．０倍当量未満だと、チオ尿素誘導体が生成し収率が低下する。

【００３０】
上記第１反応に使用される塩基は、水酸化アルカリ金属、アルカリ金属アルコキシド、２級、３級又は４級アミン、複素環式アミン等があげられ、好ましくは、水酸化アルカリ金属として水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、３級アミンとしてトリエチルアミンが用いられる。塩基を添加しない場合は、反応が極めて遅くなるので好ましくない。

【００３１】
また、上記塩基が反応溶液に溶解しないときは、両者を相溶させるため、水を少量用いることができる。水の使用量は特に限定されないが、反応効率の面から、上記塩基が反応溶液と均一状態になり得る量を用いればよい。

【００３２】
塩基の使用量は、上記アミノ化合物の有する官能基の種類によって異なる。すなわち、上記アミノ化合物が、反応生成物であるイソチオシアネート化合物中のイソチオシアネート基と反応し、副反応物を容易に生じさせる官能基を有していない場合は、上記アミノ化合物中のアミノ基１当量に対し、０．２～２倍当量用いるのがよく、０．６～１．２倍当量が好ましい。０．２倍当量未満だと、反応の進行が遅くなり、２倍当量を越えると副反応が生じやすい。

【００３３】
また、上記アミノ化合物の有する官能基が水酸基等のイソチオシアネート基と反応性を有する官能基の場合は、上記反応に使用される塩基の量は、触媒量で充分である。塩基の量が多すぎる場合は、上記水酸基等の反応性を有する官能基が反応生成物であるイソチオシアネート化合物中のイソチオシアネート基と反応し、環化、二量化等の副反応が促進される。

【００３４】
さらに、上記アミノ化合物の官能基がカルボキシル基等の酸性基の場合は、上記アミノ化合物の酸性基の当量分の塩基を加え、その上に上記の量を添加する必要がある。

【００３５】
次に、第１反応で得られたジチオカルバミン酸又はその塩を水溶性有機溶媒の存在下、過酸化水素を徐々に添加することにより、イソチオシアネート化合物が製造される（以下、この反応を「第２反応」と称する）。

【００３６】
第２反応に供与するジチオカルバミン酸又はその塩は、第１反応で得られたものを単離して用いることができるが、この場合、アミノ化合物への逆反応を防ぐため、再度、二硫化炭素を添加することが好ましい。また、特に単離することなく、第１反応の反応液をそのまま第２反応に供与した場合は、単離するためのロス、時間を節約することができ、効率をあげることができる。

【００３７】
第２反応で生成されるイソチオシアネート化合物は下記化学式〔３〕で表される。
【００３８】
R_1－ＮＣＳ　〔３〕
なお、式中、R_1 は、化学式〔１〕におけるR_1 と同様である。
【００３９】
また、化学式〔５〕で表されるジジチオカルバミン酸又はその塩を用いた場合は、下記化学式〔６〕で表されるジイソチオシアネート化合物を製造できる。
【００４０】
ＳＣＮ－R_2 －ＮＣＳ　〔６〕
なお、式中、R_2 は、化学式〔４〕におけるR_2 と同様である。
【００４１】
上記第２反応に用いられる過酸化水素の使用量は、反応に供与されたジチオカルバミン酸又はその塩１当量に対して、１．０倍当量以上、好ましくは、２～４倍当量である。更なる過酸化水素の添加は、収率に対しては特に影響を与えないが、反応効率の点から好ましくない。
【００４２】
上記水溶性有機溶媒としては、水と均一に混合する有機溶媒であればよく、例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、アセトンなどのケトン類、メタノール、エタノール、２－プロパノールなどのアルコール類、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒、ピリジン等の塩基性溶媒をあげることができ、その中でも、テトラヒドロフラン、ジオキサン等が好ましい。なお、この水溶性有機溶媒は、第１反応において添加することもできる。
【００４３】
第２反応の原料として、化学式〔２〕や化学式〔５〕で表される単離されたジチオカルバミン酸又はその塩を用いる場合、又は第１反応の反応液をそのまま第２反応に用いる場合であって、第１反応で上記水溶性有機溶媒を添加していない場合は、第２反応において、上記水溶性有機溶媒を添加する必要があるが、第２反応の原料として第１反応の反応液をそのまま第２反応に用いる場合であって、第１反応で上記水溶性有機溶媒を添加している場合は、第２反応において、特に上記水溶性有機溶媒を添加する必要はない。
【００４４】
上記第２反応は、特に限定されるものではないが、副反応を抑えるために０～４０℃に維持するのが好ましく、特に、生成物であるイソチオシアネート化合物の有する官能基がイソチオシアネート基と反応性を有する場合は、副反応を抑えるため、０～１５℃に維持するのが好ましい。また、反応時間は、第２反応自体が非常に速やかに進行することから、過酸化水素添加後、１時間以内で充分である。このようにして生成した第２反応液中のイソチオシネート化合物は、一般的な方法によって回収することができる。例えば、第２反応液を、必要に応じて塩酸等の酸処理をした後、生成物を酢酸エチル等の抽出溶媒で抽出した後、溶媒を留去することにより回収することができる。更に、精製が必要な場合は、蒸留、再結晶及びカラムクロマトグラフィーによって精製を行うことができる。
【００４５】
【実施例】
〔実施例１〕　ｎ－ブチルイソチオシアネートの合成
ｎ－ブチルアミン０．１０ｍｏｌ、水酸化ナトリウム０．１０ｍｏｌ、１０／１のテトラヒドロフラン／水混合液１００ｍｌの溶液に、二硫化炭素０．５０ｍｏｌを反応温度０～５℃に制御しながら攪拌添加した。次いで、３０％過酸化水素０．２７ｍｏｌを上記温度を維持しながら滴下した後、塩酸を用いて溶液をわずかに酸性にした。過剰の二硫化炭素及びテトラヒドロフランを留去し、ヘキサンで抽出した。ヘキサンを減圧留去して得られた残渣を、蒸留して精製し、ｎ－ブチルイソチオシアネート１０．７ｇ（収率９３％）を得た。

【００４６】
〔実施例２〕　３－メトキシプロピルイソチオシアネートの合成
３－メトキシプロピルアミン０．０８１ｍｏｌ、水酸化ナトリウム０．０８１ｍｏｌ、１０／１のテトラヒドロフラン／水混合液１００ｍｌの溶液に、二硫化炭素０．１２ｍｏｌを反応温度０～５℃に制御しながら攪拌添加した。次いで、３０％過酸化水素０．２２ｍｏｌを４０℃下で滴下した後、塩酸を用いて溶液をわずかに酸性にした。過剰の二硫化炭素及びテトラヒドロフランを留去し、ヘキサンで抽出した。ヘキサンを減圧留去して得られた残渣を、蒸留して精製し、３－メトキシプロピルイソチオシアネート９．８３ｇ（収率９２％）を得た。
【００４７】
〔実施例３〕　５－イソチオシアネート－１－ペンタノールの合成
５－アミノ－１－ペンタノール０．０７５ｍｏｌ、触媒量のトリエチルアミン、テトラヒドロフラン７５ｍｌの溶液に二硫化炭素０．３６ｍｏｌを反応温度３０～３５℃に制御しながら添加し、更に１時間攪拌した。次いで、３０％過酸化水素０．２１ｍｏｌを０～１０℃で滴下した後、塩酸を用いて溶液をわずかに酸性にした。過剰の二硫化炭素及びテトラヒドロフランを留去した後、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチルを減圧留去して得られた残渣を、酢酸エチル－クロロホルムを展開剤とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、５－イソチオシアネート－１－ペンタノール１０．３ｇ（収率９５％）を得た。
【００４８】
〔実施例４〕　２－（２－イソチオシアネートエトキシ）エタノールの合成
２－（２－アミノエトキシ）エタノール０．０７５ｍｏｌ、及び溶媒にジオキサン７５ｍｌを用いた以外は実施例３と同様に行い、２－（２－イソチオシアネートエトキシ）エタノール９．８ｇ（収率９２％）を得た。この赤外吸収スペクトル（ＩＲ）、核磁気共鳴スペクトル（ＮＭＲ）元素分析値を表１に示す。
【００４９】
【表１】

		実施例４
イソチオシアネート		2-(2-イソチオシアネートエトキシ)エタノール
ＩＲ　cm^{-1}		neat:3320, 2940, 2880, 2200, 2120, 1530, 1172, 1138, 1103
^{1}H－ＮＭＲ(90MHz) ppm		$CDCl_3$:3.82-3.59(m, 4H), 2.05(s, 1H)
^{13}C－ＮＭＲ ppm		$CDCl_3$:133, 72.5, 69.2, 61.7, 45.4
元素分析値（理論値）	C	40.0 (40.8)
	H	6.0 (6.2)
	N	9.2 (9.5)
	S	21.6 (21.8)

【００５０】

〔実施例５〕　４－イソチオシアネート－１－ブタノールの合成
４－アミノ－１－ブタノール０．０７５ｍｏｌ、及び溶媒にジオキサン７５ｍｌを用いた以外は実施例３と同様に行い、４－イソチオシアネート－１－ブタノールを得た（収率７８％）。
【００５１】
〔実施例６〕　４－イソチオシアネートエチルフェノールの合成
チラミン０．０７５ｍｏｌを用いた以外は実施例３と同様に行い、４－イソチオシアネートエチルフェノール１２．６ｇ（収率９３％）を得た。
【００５２】
〔実施例７〕　６－イソチオシアネートカプロン酸の合成
６－アミノカプロン酸０．０７５ｍｏｌ、トリエチルアミン０．０８３ｍｏｌ、メタノール１００ｍｌの懸濁液に二硫化炭素０．３６ｍｏｌを添加し、室温で一晩攪拌反応した。次いで、３０％過酸化水素０．２１ｍｏｌを１０℃以下で滴下した後、塩酸を用いて溶液をわずかに酸性にした。過剰の二硫化炭素及びメタノールを留去し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチルを減圧留去して得られた残渣を、クロロホルム－メタノール－ヘキサンを展開剤とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、６－イソチオシアネートカプロン酸８．８ｇ（収率６７％）を得た。
【００５３】
〔実施例８〕　１，６－ヘキサメチレンジイソシアネートの合成
１，６－ヘキサメチレンジアミン０．０５７ｍｏｌ、水酸化ナトリウム０．１１４ｍｏｌ、テトラヒドロフラン９０ｍｌ，蒸留水１０ｍｌの溶液に二硫化炭素０．１７ｍｏｌを１０～２０℃に制御しながら添加し、更に１０分間攪拌した。次いで、３０％過酸化水素０．３４ｍｏｌを２０～３０℃で滴下した後、塩酸を用いて溶液をわずかに酸性にした。過剰の二硫化炭素及びテトラヒドロフランを留去し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチルを減圧留去して得られた油状物を、ベンゼン－ヘキサンを展開剤とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、１，６－ヘキサメチレンジイソシアネート１０．５ｇ（収率９２％）を得た。
【００５４】
〔実施例９〕　１，６－ヘキサメチレンジアミン０．０５７ｍｏｌ、トリエチルアミン０．１１４ｍｏｌ、テトラヒドロフラン１００ｍｌの溶液に二硫化炭素０．１７ｍｏｌを１０～２０℃に制御しながら添加し、更に１０分間攪拌した。次いで、３０％過酸化水素０．３４ｍｏｌを２０～３０℃で滴下した後、実施例８と同様に処理して、１，６－ヘキサメチレンジイソシアネート１０．０ｇ（収率８８％）を得た。
【００５５】
〔実施例１０〕　１，４－シクロヘキシルジイソチオシアネートの合成
１，４－シクロヘキシルジアミン（ｃｉｓ－，ｔｒａｎｓ－混合物）０．０５７ｍｏｌを用いた以外は、実施例８と同様に行い、ｔｒａｎｓ－１，４－シクロヘキシルジイソチオシアネート７．２ｇ（ｍｐ．１４５．８～１４７．１℃）と、ｃｉｓ－１，４－シクロヘキシルジイソチオシアネート１．６ｇ（ｍｐ．５７．９～５８．６℃）を得た（収率７８％）。
【００５６】
〔実施例１１〕　１，３－ビス（イソチオシアネートメチル）シクロヘキサンの合成法
１，３－ビス（アミノメチル）シクロヘキサン０．０５７ｍｏｌ、水酸化カリウム０．１１４ｍｏｌ、ジオキサン９０ｍｌ、蒸留水１０ｍｌの溶液に二硫化炭素０．１７ｍｏｌを１０～２０℃に制御しながら添加し、更に１０分間攪拌した。次いで、３０％過酸化水素０．３４ｍｏｌを２０～３０℃で滴下した後、実施例８と同様に処理して、１，３－ビス（イソチオシアネートメチル）シクロヘキサン１２．０ｇ（収率９３％）を得た。
【００５７】
〔実施例１２〕　ｐ－キシレンジイソチオシアネートの合成
ｐ－キシレンジアミン０．０５７ｍｏｌを用いた以外は、実施例８と同様に行い、ｐ－キ

シレンジイソチオシアネート９．８ｇ（ｍｐ．６３．８～６４．５℃、収率７８％）を得た。

【００５８】

〔実施例１３〕　フェニルイソチオシアネートの合成

アニリン０．０５４ｍｏｌ、水酸化ナトリウム０．０５４ｍｏｌ、蒸留水５０ｍｌ、テトラヒドロフラン１００ｍｌの溶液に二硫化炭素０．０５４ｍｏｌを添加し、室温で３０分間攪拌した。次いで、３０％過酸化水素０．０６０ｍｏｌを反応温度が１０℃を越えないように徐々に添加し、添加終了後室温で１０分攪拌した。塩酸を加えて溶液をわずかに酸性にした後、過剰の二硫化炭素及びテトラヒドロフランを留去し、ジクロロメタンで抽出した。ジクロロメタンを減圧留去して得られた残渣を、蒸留して精製し、フェニルイソチオシアネート４．６４ｇ（収率６４％）を得た。

【００５９】

〔実施例１４〕　ｐ－ヒドロキシフェニルイソチオシアネートの合成

ｐ－アミノフェノール０．１０ｍｏｌ、トリエチルアミン０．１０ｍｏｌ、テトラヒドロフラン５０ｍｌの溶液に二硫化炭素０．１０ｍｏｌを添加し、室温で３０分間攪拌した。次いで、３０％過酸化水素０．１０ｍｏｌを反応温度が１０℃を越えないように徐々に添加し、添加終了後室温で１０分攪拌した。塩酸を加えて溶液をわずかに酸性にした後、過剰の二硫化炭素及びテトラヒドロフランを留去し、ジクロロメタンで抽出した。ジクロロメタンを減圧留去して得られた残渣を、蒸留して精製し、ｐ－ヒドロキシフェニルイソチオシアネート１２．７０ｇ（収率８４％）を得た。

【００６０】

〔実施例１５〕　ｎ－ブチルイソチオシアネートの合成

ｎ－ブチルアミン０．１０ｍｏｌ、水酸化ナトリウム０．１０ｍｏｌ、蒸留水２０ｍｌの溶液に、二硫化炭素０．５０ｍｏｌを添加し、ＴＬＣの原料アミンのスポットが完全に消失するまで、攪拌反応した。そのようにして得られるジチオカルバメート溶液に、テトラヒドロフラン１００ｍｌを添加した後、３０％過酸化水素０．２７ｍｌを滴下し、イソチオシアネートに転換した。後の処理は、実施例１と同様に行い、ｎ－ブチルイソチオシアネート１０．１ｇ（収率８８％）を得た。

【００６１】

〔実施例１６〕　ｎ－ブチルイソチオシアネートの合成

ｎ－ブチルアミン０．１０ｍｏｌ、トリエチルアミン０．１０ｍｏｌ、ベンゼン１００ｍｌの溶液に、二硫化炭素０．１５ｍｏｌを添加し、ＴＬＣの原料アミンのスポットが完全に消失するまで、攪拌反応した。それから、減圧下で溶媒を完全に留去し、ほぼ定量的にｎ－ブチルジチオカルバメートを単離した。それに、テトラヒドロフラン９０ｍｌを添加した後、３０％過酸化水素０．２７ｍｌを滴下し、イソチオシアネートに転換した。後の処理は、実施例１と同様に行い、ｎ－ブチルイソチオシアネート９．２ｇ（収率８０％）を得た。

【００６２】

〔比較例１〕　水溶性有機溶媒を用いない場合

二硫化炭素０．１０ｍｏｌ、水酸化ナトリウム０．１０ｍｏｌ、蒸留水２０ｍｌに、ｎ－ブチルアミン０．１０ｍｏｌを添加し、４０～４５℃で２時間攪拌した。続いてｐＨを６～８に調整しながら９０～１００℃で３０％過酸化水素０．２２ｍｏｌを滴下した。それからヘキサンを用いて抽出後、ヘキサンを留去した後、ｎ－ブチルイソチオシアネート７．３ｇ（収率６３％）を得た。

【００６３】

〔比較例２〕　水溶性有機溶媒を用いない場合

二硫化炭素０．１０ｍｏｌ、水酸化ナトリウム０．１０ｍｏｌ、蒸留水１６ｍｌに、３－メトキシプロピルアミン０．１０ｍｏｌを徐々に添加し、約３５℃で２時間攪拌した。続いてｐＨを６～８に調整しながら９０～１００℃で３０％過酸化水素０．２２ｍｏｌを滴下した。それからヘキサンを用いて抽出後、ヘキサンを留去した後、３－メトキシプロピ

ルイソチオシアネート５．９６ｇ（収率４５％）を得た。

【００６４】

〔比較例３〕　水と均一に混合しない溶媒を用いた場合

実施例４において、テトラヒドロフランの代わりにベンゼンを用いた以外は同様に反応を行った。反応の結果、２－（２－イソチオシアネートエトキシ）エタノールの収率は１４％であった。

【００６５】

〔比較例４〕　水溶性有機溶媒を用いない場合

２－（２－アミノエトキシ）エタノール０．０７５ｍｏｌ、ジエチルアミン０．０８ｍｏｌに、二硫化炭素０．１３３ｍｏｌを２～２４℃で添加した後、過酸化水素０．０７３ｍｏｌを添加した。反応液を分析した結果、２－（２－イソチオシアネートエトキシ）エタノールの生成率は０％であった。

【００６６】

〔比較例５〕　水溶性有機溶媒を用いない場合

２－（２－アミノエトキシ）エタノール０．０７５ｍｏｌ、蒸留水１２ｍｌ、水酸化ナトリウム０．０７５ｍｏｌに二硫化炭素０．０７６７ｍｏｌを添加し、更に４０～４５℃で２時間攪拌した。その後、過酸化水素０．２０９ｍｏｌを８７～１００℃で添加した。反応液を分析した結果、２－（２－イソチオシアネートエトキシ）エタノールの生成率は０％であった。

【００６７】

〔比較例６〕　他の反応方法

２－（２－アミノエトキシ）エタノール０．０７５ｍｏｌ、５％$NaHCO_3$ ２７５ｍｌにチオホスゲン０．０７５ｍｏｌとクロロホルム１８０ｍｌの溶液を添加し、チオホスゲンの色が消失するまで激しく攪拌した。そのクロロホルム相を希塩酸で洗浄し、クロロホルムを減圧留去して黄色油状物である２－（２－イソチオシアネートエトキシ）エタノール２．８ｇ（収率５９％）を得た。

【００６８】

〔比較例７〕　他の反応方法

二硫化炭素４０ｍｌに、２－（２－アミノエトキシ）エタノール６．１ｇとトリエチルアミン８．３ｍｌを添加し、更に氷水浴中で１時間攪拌した後、二硫化炭素を留去し、その残渣をエーテルを用いて洗浄した。そのようにして得られたジチオカルバメートにクロロホルム２０ｍｌとトリエチルアミン８．３ｍｌを添加した溶液に、クロロ蟻酸エチル５．４ｍｌを１０分間で滴下した後、氷水浴中で１５分、更に室温で１時間攪拌した。それから反応液を１Ｎ塩酸及び蒸留水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、クロロホルムを減圧留去して２－（２－イソチオシアネートエトキシ）エタノール６．０ｇ（収率４９％）を得た。

【００６９】

〔比較例８〕　水溶性有機溶媒を用いない場合

１，６－ヘキサメチレンジアミン０．０５２ｍｏｌ、水酸化ナトリウム０．１０ｍｏｌ及び蒸留水４０ｍｌに二硫化炭素０．１６ｍｏｌを添加し、更に３０℃で３時間反応させた。その後、３０％過酸化水素０．２６ｍｏｌを反応温度８０℃に制御しながら添加し、冷却後、塩酸を用いて酸性化した。そして、酢酸エチルにより油状物を抽出後、溶媒を減圧留去して、粗生成物を得た。１，６－ヘキサメチレンジイソシアネートの収率を高速液体クロマトグラフィーを用いて定量した結果、５６％であった。

【００７０】

〔比較例９〕　水溶性有機溶媒を用いない場合

アニリン０．０５４ｍｏｌ、水酸化ナトリウム０．０５４ｍｏｌ、蒸留水５０ｍｌの溶液に二硫化炭素０．０５４ｍｏｌを添加し、室温で３０分間攪拌した。次いで、３０％過酸化水素０．０６０ｍｏｌを反応温度が１０℃を越えないように徐々に添加し、添加終了後室温で１０分攪拌した。塩酸を加えて溶液をわずかに酸性にした後、生じた沈殿を濾過し

、この沈殿をメタノールで抽出した後乾固した。これを分析したところ、フェニルイソチオシアネートの生成率は０％であり、副生成物であるＮ，Ｎ’－ジフェニルチオ尿素が５．８６ｇ生成していた。

【００７１】

抗菌試験

上記実施例３～６で得られたヒドロキシイソチオシアネート化合物について、下記の方法により、抗菌試験を行った。

【００７２】

復水液（ポリペプトン　１０ｇ／ｌ，酵母エキス　２ｇ／ｌ，$MgSO_4 \cdot 7H_2O$　１ｇ／ｌ，ｐＨ７．０）１０ｍｌの入った試験管に、スタヒロコッカス・アウレウス（ＩＦＯ　１２７３２）を植菌し、３７℃、１５０ｓｐｍで５時間前培養を行ったあと、１～２×10^7 ｃｅｌｌ／ｍｌに希釈した懸濁溶液０．３ｍｌと所定量の検体を溶解したエタノール溶液０．３ｍｌを、表２に示すチオグリコレート培地Ｉに上記実施例３～６で得られたヒドロキシイソチオシアネート化合物の所定量が添加された培地３０ｍｌに添加、３０℃、２２０ｒｐｍで培養した。上記ヒドロキシイソチオシアネート化合物の添加量をいろいろ変え、２日目と４日目において、肉眼観察により上記菌の発育の有無を調べ、上記菌が生育しない最小の上記ヒドロキシイソチオシアネート化合物の添加濃度、すなわち最小発育阻止濃度（ＭＩＣ）を測定した。その結果を表３に示す。

【００７３】

抗かび試験

上記実施例３～６で得られたヒドロキシイソチオシアネート化合物について、下記の方法により、抗かび試験を行った。

【００７４】

アスペルギルス・ニガー（ＡＴＣＣ　３８８５７）、又はペニシリウム・シトリナム（ＡＴＣＣ　９８４９）をポテトデキストロース寒天培地（ポテト浸出液０．４％、グルコース２％、寒天１．５％、ｐＨ６．０±０．１）に植菌し、２８℃で７日間前培養した。次いで、界面活性剤を含むリン酸緩衝生理食塩水（ＮａＣｌ　０．８５％、ジチオスルホコハク酸ナトリウム０．００５％、KH_2PO_4 ０．００８５％）に上記の培養した胞子を十分に分散させた。その胞子懸濁液を殺菌した脱脂綿を用いて濾過し、菌糸及び胞子の塊を除いた。さらに上記界面活性剤を含むリン酸緩衝生理食塩水を用いて、胞子数が１～５×10^5 個／ｍｌとなるように調製し、胞子懸濁溶液とした。

【００７５】

また、７０％エタノール溶液に上記実施例３～６で得られたヒドロキシイソチオシアネート化合物を加えて上記化合物濃度が２０，０００μｇ／ｍｌとなるように調製した。この調製エタノール溶液を上記７０％エタノール溶液で希釈し、種々の上記ヒドロキシイソチオシアネート化合物濃度を有するエタノール溶液を調製し、サンプル試験溶液とした。

【００７６】

上記サンプル試験溶液５０μｌ及び上記胞子懸濁溶液１００μｌをグルコース・ペプトン液体培地（ブドウ糖２％、酵母エキス０．２％、$MgSO_4 \cdot 7H_2O$、ポリペプトン０．５％、KH_2PO_4 ０．１％、ｐＨ５．７±０．１）に添加し、全量を１０ｍｌとした。これを２５℃で７時間振とう培養し、４日目と７日目において、肉眼観察により上記かびの発育の有無を調べ、上記かびが生育しない最小の上記ヒドロキシイソチオシアネート化合物の添加濃度、すなわち最小発育阻止濃度（ＭＩＣ）を測定した。その結果を表３に示す。

【００７７】

【表２】

チオグリコレート培地Ｉの組成	
Ｌ－シスチン	０．５　ｇ
カンテン	０．８　ｇ
塩化ナトリウム	２．５　ｇ
ブドウ糖	５．０　ｇ
酵母エキス	５．０　ｇ
カゼイン製ペプトン	１５．０　ｇ
チオグリコール酸ナトリウム	０．５　ｇ
レザズリン	０．００１ｇ
蒸留水	１０００　ｍｌ

【００７８】
【表３】

	ヒドロキシイソチオシアネート	ＭＩＣ　ｐｐｍ					
		Staphylococcus aureus		Aspergillus niger		Penicillum citrinum	
		2 days	4 days	4 days	7 days	4 days	7 days
実施例３	5-ｲｿﾁｵｼｱﾈｰﾄ-1-ﾍﾟﾝﾀﾉｰﾙ	50	200	50	50	25	25
実施例４	2-(2-ｲｿﾁｵｼｱﾈｰﾄｴﾄｷｼ)ｴﾀﾉｰﾙ	200	400	100	100	50	50
実施例５	4-ｲｿﾁｵｼｱﾈｰﾄ-1-ﾌﾞﾀﾉｰﾙ	100	200	50	50	25	25
実施例６	4-ｲｿﾁｵｼｱﾈｰﾄｴﾁﾙﾌｪﾉｰﾙ	≦25	50	25	50	6.3	12.5

【００７９】
【発明の効果】
この発明は、アミン化合物と二硫化炭素を反応させることにより、ジチオカルバミン酸化合物を生成させ、これらを水溶性有機溶媒の存在下、過酸化水素と反応させるので、チオホスゲン等の有毒物質を用いることなく、また、硫化カルボニル等の有毒ガスを発生することなく、安全にイソチオシアネート化合物を生成することができ、また、収率も向上させることができる。
【００８０】
これらの化合物は、医農薬や化学品の合成原料として用いることができ、また、抗菌作用や抗かび作用を有するので、抗菌剤や抗かび剤としても用いることもできる。特に、上記

の製造方法を用いることにより、同一分子内に水酸基等の官能基を有するイソチオシアネート化合物も製造することが可能となり、新規化合物である２－（２－イソチオシアネートエトキシ）エタノール等を供与することが可能となった。

フロントページの続き

(72)発明者　田嶋　宏邦
福井県坂井郡金津町自由ケ丘１丁目８番１０号　レンゴー株式会社福井研究所内
(72)発明者　大谷　丘士
福井県坂井郡金津町自由ケ丘１丁目８番１０号　レンゴー株式会社福井研究所内

審査官　前田　憲彦

(56)参考文献　特公昭５２－０３９０１２（ＪＰ，Ｂ１）
米国特許第３１１１５３６（ＵＳ，Ａ）

(58)調査した分野(Int.Cl.[7]，ＤＢ名)
C07C331/00
CA(STN)
REGISTRY(STN)