

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5361904号
(P5361904)

(45) 発行日 平成25年12月4日(2013.12.4)

(24) 登録日 平成25年9月13日(2013.9.13)

(51) Int.Cl.

C07C 213/00

(2006.01)

F 1

C07C 213/00

C07C 215/08

(2006.01)

C07C 215/08

C07B 53/00

(2006.01)

C07B 53/00

G

請求項の数 14 (全 10 頁)

(21) 出願番号 特願2010-538577 (P2010-538577)
 (86) (22) 出願日 平成20年12月10日 (2008.12.10)
 (65) 公表番号 特表2011-506528 (P2011-506528A)
 (43) 公表日 平成23年3月3日 (2011.3.3)
 (86) 國際出願番号 PCT/EP2008/067181
 (87) 國際公開番号 WO2009/080505
 (87) 國際公開日 平成21年7月2日 (2009.7.2)
 審査請求日 平成23年12月7日 (2011.12.7)
 (31) 優先権主張番号 07150226.4
 (32) 優先日 平成19年12月20日 (2007.12.20)
 (33) 優先権主張国 歐州特許庁 (EP)

(73) 特許権者 508020155
 ピーエーエスエフ ソシエタス・ヨーロピ
 ア
 B A S F S E
 ドイツ連邦共和国 ルートヴィヒスハーフ
 エン (番地なし)
 D - 6 7 0 5 6 L u d w i g s h a f e
 n, G e r m a n y
 (74) 代理人 100061815
 弁理士 矢野 敏雄
 (74) 代理人 100098483
 弁理士 久野 琢也
 (74) 代理人 100112793
 弁理士 高橋 佳大

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 (S)-1-メトキシ-2-プロピルアミンからの (S)-2-アミノ-1-プロパノール (L-アラニノール) の製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

(S)-2-アミノ-1-プロパノールを製造する方法において、この方法が、以下の工程：

I) (S)-1-メトキシ-2-プロピルアミンと少なくとも2当量の30~40質量%濃度の塩酸との反応を、

I a) 80 を上廻る温度で、オートクレーブ中で3~45 bar の範囲の圧力で1~12時間に亘って実施し、かつ、引き続いて室温に冷却し、かつオートクレーブを減圧するか、あるいは、

I b) 常圧下で30~60時間に亘って還流下で加熱し、

I I) 引き続いて、工程 I a) 又は工程 I b) からの水性溶剤を留去し、

I I I) その後に、工程 I I) からの反応生成物を、

I I I a) pH 値 10 を上廻るまで無機塩基を添加して調整するか、あるいは、

I I I b) 工程 I I から得られた生成物を、高沸点溶剤及び強塩基から成る混合物と反応させ、

I V) 引き続いて、

I V a) 工程 I I I a) からの反応生成物から水を留去し、かつ残留物に溶剤を添加し、かつ引き続いて濾過するか、あるいは、

I V b) 工程 I I I a) からの反応生成物に、アゼオトロープ形成有機溶剤及び高沸点希釈剤から成る混合物を添加し、かつ水及び (S)-2-アミノプロパン-1-オールを

、アゼオトロープ形成有機溶剤と一緒に共沸蒸留により除去し、引き続いて(S) - 2 - アミノプロパン - 1 - オールを含有する蒸留画分を合し、

V) 工程 I V a) から得られた濾液又は工程 I V b) から得られた合された濾液又は工程 I I I b) から得られた混合物を蒸留する、

を含む、(S) - 2 - アミノ - 1 - プロパノールを製造する方法。

【請求項 2】

工程 I) 中で 35 ~ 38 % 濃度の塩酸を使用する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

80 ~ 100 の範囲で、工程 I a) 中の反応を 9 時間を上廻って持続させ、かつ、圧力は 3 ~ 5 bar である、請求項 1 又は 2 に記載の方法。

10

【請求項 4】

100 を上廻る範囲の温度で、工程 I a) 中の反応を 9 時間を下廻って持続させ、かつ圧力は 15 ~ 45 bar である、請求項 1 又は 2 に記載の方法。

【請求項 5】

130 ~ 135 の温度で、工程 I a) 中の反応を 4.5 時間を下廻って持続させ、かつ圧力は 19 ~ 30 bar である、請求項 1 又は 2 に記載の方法。

【請求項 6】

工程 I b) にしたがって、45 ~ 60 分に亘って還流加熱する、請求項 1 又は 2 に記載の方法。

【請求項 7】

工程 I b) にしたがって、15 時間後にさらに 1 ~ 2 当量の 30 ~ 40 質量 % 濃度の塩酸を添加し、かつ全部で 30 ~ 50 時間に亘って還流加熱する、請求項 1 または 2 に記載の方法。

20

【請求項 8】

工程 I I I a) 中で使用された無機塩基が、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化カルシウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭化水素カリウム及び炭化水素ナトリウムから成る群から選択される、請求項 1 から 7 までのいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 9】

工程 I I I a) 中の pH 値が 12 又はそれ以上である、請求項 1 から 8 までのいずれか 1 項に記載の方法。

30

【請求項 10】

工程 I I I b) 中で使用された高沸点溶剤が、2 ~ 8 個の炭素原子を有するグリコール、ポリアルキレングリコール、アミノアルコール、これら溶剤の混合物及び水とこれら溶剤との混合物から成る群から選択される、請求項 1 から 7 までのいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 11】

工程 I I I b) 中で使用された強塩基が、アルカリ金属水酸化物、アルカリ土類金属水酸化物、アルカリ金属アルコレート、ジアザビシクロオクタン (DAB - CO)、ジアザビシクロノナン (DBN)、ジアザビシクロウンデカン (DBU) 及びトリ - n - オクチルアミンからなる群から選択される、請求項 1 から 7 及び 10 のいずれか 1 項に記載の方法。

40

【請求項 12】

工程 I V a) 中で使用された溶剤が、メタノール、エタノール、n - プロパノール、イソ - プロパノール、n - ブタノール、2 - ブタノール (sec - ブタノール)、2 - メチル - 1 - プロパノール (イソ - ブタノール)、ジクロロメタン、メチルアセテート及びエチルアセテートから成る群から選択される、請求項 1 から 9 までのいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 13】

工程 I V b) 中のアゼオトロープ形成有機溶剤が、トルエン、o - 、m 及び p - キシレ

50

ン、エチルベンゼン及びこれらの混合物から成る群から選択される、請求項 1 から 9 までのいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 14】

工程 V) 中の蒸留を 2 ~ 6 m b a r の圧力で実施する、請求項 1 から 13 までのいずれか 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、(S)-2-アミノ-1-プロパノール塩酸塩を介して、(S)-1-メトキシ-2-プロピルアミンから (S)-2-アミノ-1-プロパノール (L-アラニノール) を製造する方法及び引き続いての後処理に関する。 10

【0002】

(S)-2-アミノ-1-プロパノールについての多くの需要が存在し、この場合、これは、医薬品作用物質の中間体として、例えば抗生物質のレボフロキサシンが極めて重要である。

【0003】

(S)-2-アミノ-1-プロパノールは、すでに知られており、かつ種々の方法にしたがって製造することができる。(S)-2-アミノ-1-プロパノールを製造するための第 1 の方法のために出発材料は、アミノ酸誘導体 L-アラニンが存在する。例えば、Karrerら、Helv. Chim. Acta 1948, 31, 1617 及び JP-A 6199747 には、アミノ酸 L-アラニンの相当するエステルの、(S)-2-アミノ-1-プロパノールへの還元が記載されている。 20

【0004】

さらに還元は、L-アラニンのチオエステルから出発することが、Jegerら、Helv. Chim. Acta 1946 29, 684 に記載されている。相当する L-アラニンの還元は、M.K.Ghorai et al. in Tetrahedron Lett 2007, 48, 2471 ならびに WO 2005/077871 に記載されている。さらに、L-アラニンのアミノ誘導体の還元は、I. Schonら、J. Org. Chem. 1983, 48, 1916 にすでに開示されている。M. Studerらは、Adv. Synth. Catal. 2001, 343, 802において、アラニンエステルの (S)-2-アミノ-1-プロパノールへの接触水素化を記載している。 30

【0005】

(S)-2-アミノ-1-プロパノールを製造するための他の可能性として、WO-A2 99/07199 及び WO-A2 01/73038 には、(S)-2-アミノ-1-プロパノールへの 2-アミノプロパンの酵素的変換が記載されている。

【0006】

塩酸の使用によるメチルエーテルの分解は、Schreyerら、J. Am. Chem. Soc. 1951, 73, 4404 で常圧の場合が記載されているのみならず、さらに Kuriharaら、Bull. Chem. Soc. Jpn. 1965, 38, 1327 で上昇した圧力が記載されている。

【0007】

すべてのこの記載された方法の欠点は、第一に、個々のアミノ酸誘導体の還元のための金属水素化物の使用であり、それというのも、これは極めて高価であって、かつさらには、引き続いて生じる生成物からの除去が困難であるためであり、かつ第二に、酵素的方法の場合には、極めて長い反応時間、少ない収率ならびに処理に必要とされる多量の希釈剤である。アラニンのエステル誘導体の接触水素化に関する欠点は、必要とされる多量の触媒である。 40

【0008】

したがって本発明の課題は、技術水準で記載されたものと同様に高い ee - 値及び同様に良好な収率であるにもかかわらず、(S)-2-アミノ-1-プロパノールを得ることを可能にする、従来の技術水準に対して可能なコスト削減的な方法を提供することである。

【0009】

この課題は、以下の工程を含む (S) - 2 - アミノ - 1 - プロパノールの製造方法によつて解決される：

I) (S) - 1 - メトキシ - 2 - プロピルアミンと、少なくとも 2 当量の 30 ~ 40 質量 % 濃度の塩酸との反応を、

I a) 80 を上廻る温度で、オートクレーブ中で、3 ~ 45 bar の範囲の圧力で、1 ~ 12 時間に亘っておこない、かつ引き続いて室温に冷却し、かつオートクレーブを減圧するか、あるいは、

I b) 30 ~ 60 時間に亘って常圧で還流加熱し、

I II) 引き続いて、水性溶剤を工程 I a) 又は I b) から留去し、

10

I III) その後に、反応生成物を工程 I II) から、

I III a) 無機塩基を添加して、pH 値を 10 より大きく調整するか、あるいは、

I III b) 工程 I II から得られた生成物を、高沸点溶剤及び強塩基から成る混合物と一緒に反応させ、

I V) 引き続いて、

I V a) 工程 I III a) からの反応生成物から水を留去し、かつ残留物に溶剤を添加し、引き続いて濾過するか、あるいは、

I V b) 工程 I III a) からの反応生成物に、アゼオトロープ形成有機溶剤及び高沸点希釈溶剤からなる混合物を添加し、かつ水及び (S) - 2 - アミノプロパン - 1 - オールをアゼオトロープ形成有機溶剤と一緒に共沸蒸留により除去し、引き続いて、(S) - 2 - アミノプロパン - 1 - オール含有蒸留画分を精製し、

20

(V) 工程 I V a) から得られる濾液又は工程 I V b) から得られる精製された濾液又は工程 I III b) から得られる混合物を蒸留する。

【0010】

本発明による方法において、工程 I において 35 ~ 38 % 濃度の塩酸を使用することは有利である。

【0011】

本発明による方法において、80 ~ 100 の範囲の温度で、反応を、工程 I a) 中で 9 時間を上廻って維持し、かつ圧力が 3 ~ 5 bar であることは有利である。

30

【0012】

本発明による方法において、100 を上廻る範囲の温度で、反応を、工程 I a) 中で、9 時間を下廻って維持し、かつ圧力が 15 ~ 45 bar であることは有利である。

【0013】

本発明による方法において、130 ~ 135 の温度で、反応を、工程 I a) 中で、4.5 時間を下廻って維持し、かつ圧力が 19 ~ 30 bar であることは有利である。

【0014】

本発明による方法において、工程 I b) にしたがって、45 ~ 60 時間に亘って、還流加熱することは有利である。

【0015】

40

本発明による方法において、工程 I b) にしたがって、15 時間後にさらに 1 ~ 2 当量の 30 ~ 40 質量 % 濃度の塩酸を添加し、かつ全部で 30 ~ 50 時間に亘って還流加熱することは有利である。

【0016】

本発明による方法において、工程 I III a) 中で使用される無機塩基を、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化カルシウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム又は炭酸水素ナトリウムから成る群から選択することは有利である。

【0017】

本発明による方法において、工程 I III a) 中の pH 値が 12 又はそれ以上であること

50

は有利である。

【0018】

本発明による方法において、工程ⅠⅠⅠb) 中で使用された高沸点溶剤が、2~8個の炭素原子を有するグリコールの群、例えばエチレングリコール、ジエチレングリコール及びトリエチレングリコール又はポリアルキレングリコール、例えば、商標Pluriol^(R) E及びPの製品(エチレンオキシド又はプロピレンオキシドからのアルコキシレート、BASF AG社)、特にPluriol^(R) P600(BASF AG社のポリプロピレンオキシド、動的粘度約130mm²/s、20)又は商標Lutron^(R)の製品(改質化ポリグリコールエーテル、BASF AG社)、特にLutron^(R) HF1(改質化ポリグリコールエーテルBASF AG社、動的粘度220~280mm²/s、23)、又はアミノアルコール、例えばエタノールアミン、ジエタノールアミン及びトリエタノールアミン又はこれら溶剤の混合物並びに水とのその混合物から成る群から選択される。

【0019】

本発明による方法において、工程ⅠⅠⅠb) で使用される強塩基が、アルカリ金属水酸化物、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム又はアルカリ土類水酸化物、例えば水酸化カルシウム又はアルカリ金属アルコレート、例えばナトリウムメタノレート、ナトリウムエタノエート、カリウムエタノエート、ナトリウム-tert.-ブタノレート及びカリウム-tert.-ブタノレート又はジアザビシクロオクタン(DABCO)、ジアザビシクロノナン(DBN)、ジアザビシクロウンデカン(DBU)及びトリ-n-オクチルアミンから成る群から選択されていることは有利である。

【0020】

本発明による方法において、工程ⅠⅤa) 中で使用された溶剤が、メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソ-プロパノール、n-ブタノール、2-ブタノール(sec-ブタノール)、2-メチル-1-プロパノール(イソブタノール)、エチルアセテート、メチルアセテート又はジクロロメタンからなる群から選択されたものを使用することは有利である。特に好ましくはメタノールである。

【0021】

本発明による方法において、工程ⅠⅤb) 中でアゼオトロープ形成有機溶剤が、トルエン、o-、m-及びp-キシレン並びにエチルベンゼン及びその混合物から成る群から選択され、好ましくはo-、m-及びp-キシレン及びその工業的混合物であり、この場合、この混合物は、25質量%までのエチルベンゼンを含有するものであってもよい。

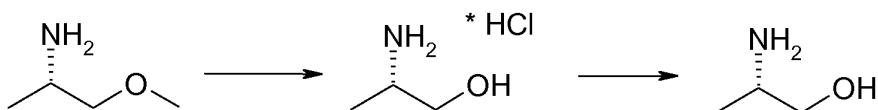
【0022】

本発明による方法において、工程Ⅴ) 中の蒸留を2~6mbarの圧力で実施することは有利である。

【0023】

本発明による方法において、(S)-1-メトキシ-2-プロピルアミンと塩酸とを反応させて(S)-2-アミノ-1-プロパノール塩酸塩にし、引き続いて相当する後処理をおこなって、(S)-2-アミノ-1-プロパノールを以下の反応にしたがって遊離させる：

【化1】



【0024】

(S)-2-アミノ-1-プロパノール塩酸塩の形成のために、(S)-1-メトキシ-2-プロピルアミンと、少なくとも2当量の30~40質量%濃度の塩酸溶液、特に好ましくは35~38質量%濃度の塩酸溶液、殊に好ましくは37質量%濃度の塩酸溶液を反応させる。好ましくは、2~5当量の30~40質量%濃度の塩酸を添加する。

10

20

30

40

50

【0025】

塩酸との反応は、2つの異なる方法で実施するが、しかしながらこの2つの方法は、(S)-2-アミノ-1-プロパノールの塩酸塩を導く。

【0026】

一つの変法において塩酸を完全に添加した後に、得られる混合物をオートクレーブ中に装入する。引き続いて、80を上廻る温度で、好ましくは90、特に好ましくは135～140の温度で、かつ3～45bar、好ましくは19～30barの圧力で、1～12時間、好ましくは10時間、特に好ましくは4時間に亘って攪拌する。オートクレーブ中で実施された反応後に、オートクレーブを室温まで冷却し、かつ引き続いて減圧する。

10

【0027】

もう1つの反応方法において、(S)-1-メトキシ-2-プロピルアミンを塩酸中に添加した後に、得られる混合物を引き続いて30～60時間に亘って、好ましくは45～50時間に亘って還流加熱し、その際、10～20時間の間隔で、それぞれさらに0～2当量の30～40質量%濃度の塩酸を添加する。

【0028】

(S)-2-アミノ-1-プロパノール塩酸塩の製造のために、オートクレーブ中の反応は加熱に対して還流下であることが好ましい。

【0029】

オートクレーブ中の反応後又は還流加熱後に得られた生成物から、引き続いて水を蒸留によって除去した。

20

【0030】

このようにして製造された(S)-2-アミノ-1-プロパノール塩酸塩を、引き続いて60を下廻る温度で、好ましくは10～40の範囲で冷却する。この冷却された溶液に対して、引き続いて無機塩基の水性溶液を攪拌しながら、溶液が10を上回って、好ましくは12を上廻って、特に好ましくは14を上廻るpH値を示すまで滴加する。これに關して無機塩基は、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化カルシウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム又は炭酸水素ナトリウムから成る群から選択される。特に好ましくは、水酸化ナトリウム又は水酸化カリウムを使用する。無機塩基は、好ましくは水性溶液として10～50質量%の濃度で使用する。

30

【0031】

このようにして製造された溶液は、専ら種々の後処理をすることができる。一つの変法において、水を減圧下で留去する。その際、残りの、溶剤中に収容されている残留物がとどまる。したがって、溶剤はメタノール、エタノール、n-プロパノール、イソ-プロパノール、n-ブタノール、2-ブタノール(secブタノール)、2-メチル-プロパノール(イソ-ブタノール)、ジクロロメタン、メチルアセテート、エチルアセテートから成る群から選択される。引き続いてこの溶剤を濾過する。

【0032】

後処理のもう一つの方法の場合、工程IIIAからの水性アルカリ性溶液に、アゼオトロープ形成有機溶剤と高沸点希釈剤との混合物を添加する。その際、アゼオトロープ形成有機溶剤は、トルエン、o-、m-及びp-キシレン並びにエチルベンゼン及びその混合物から成る群から選択され、好ましくはo-、m-及びp-キシレン及びその工業的混合物であり、この場合、この混合物は、25質量%までのエチルベンゼンを含有していてよい。

40

【0033】

高沸点希釈剤とは、希釈剤を、190を上廻る沸点(1013mbar)を有する希釈剤並びに相当する希釈剤の混合物並びに水とのその混合物であると理解される。その際、高沸点希釈剤は、ポリアルキレングリコール、例えば商標^(R)Pluriol E及びPの製品(エチレンオキシド又はプロピレンオキシドから成るアルコキシレート、BASF AG社)、特にPluriol^(R) P600(ポリプロピレンオキシド、BASF AG社、動的粘度約130mm²/

50

s、20) 又は商標Lutrone^(R)の製品(改質化されたポリグリコールエーテル、BASF AG社)の製品、特にLutron^(R) HF1(改質化されたポリグリコールエーテル、BASF AG社、動的粘度220~280 mm²/s、23)又はシリコーン油の群からのもの、例えば商標Baysilonee^(R) Mの製品(ポリジメチルシロキサン、Momentive Performance Materials社)、特にBaysilone^(R) M200(ポリジメチルシロキサン、Momentive Performance Materials社、動的粘度200 mm²/s、20)又はパラフィン油である。アゼオトロープ形成有機溶剤と高沸点希釈剤との混合比は、好ましくは1:1から1:6の範囲、特に好ましくは1:1の範囲である。

【0034】

引き続いて、アゼオトロープ形成有機溶剤を含むこの混合物から、水、(S)-2-アミノ-1-プロパノール及びこの2つの化合物から成るアゼオトロープ混合物を、留去する。(S)-2-アミノ-1-プロパノールを含有する画分は、引き続いて再度合する。

【0035】

引き続いて、反応工程IVa)からの濾液又は工程IVb)からの(S)-2-アミノ-1-プロパノール含有画分を蒸留する。

【0036】

代替的な後処理として、さらに工程IIから得られた生成物を、高沸点溶剤及び強塩基とから成る混合物と反応させ、その際、引き続いて、遊離(S)-2-アミノ-1-プロパノールを蒸留により除去する。高沸点溶剤として、190を上廻る沸点(1013mbarで)を有する溶剤を使用可能である。好ましい高沸点溶剤は、2~8個の炭素原子を有するグリコール、例えばエチレングリコール、ジエチレングリコール及びトリエチレングリコール又はポリアルキレングリコール、例えば商標Pluriol^(R) E及びPの製品(エチレンオキシド及びプロピレンオキシドから成るアルコキシレート、BASF AG社)、特にPluriol^(R) P600(BASF AG社のポリプロピレンオキシド、動的粘度約130 mm²/s、20)、又は商標Lutron^(R)の製品(改質化されたポリグリコールエーテル、BASF AG社)、特にLutron^(R) HF1(改質化されたポリグリコールエーテル、BASF AG社、動的粘度220~280 mm²/s、23)又はアミノアルコール、例えば、エタノールアミン、ジエタノールアミン及びトリエタノールアミン又はこれら溶剤の混合物並びに水とのその混合物である。

【0037】

強塩基としては、アルカリ金属水酸化物、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム又はアルカリ土類金属水酸化物、例えば水酸化カルシウム又はアルカリ金属アルコレート、例えばナトリウムメタノエート、ナトリウムエタノレート、カリウムエタノエート、ナトリウム-tert.-ブタノレート及びカリウム-tert.-ブタノレート又はジアザビシクロオクタン(DABCO)、ジアザビシクロノナン(DBN)、ジアザビシクロウニデカン(DBU)及びトリ-n-オクチルアミンである。

【0038】

本発明による方法によって製造された(S)-2-アミノ-1-プロパノールは、使用された(S)-1-メトキシ-2-プロピルアミンのee値に相当するee値を示し、かつ>50%の収率が得られた。

【0039】

例

反応方法1(本発明による) :

(S)-1-メトキシ-2-プロピルアミン(53.5 g、0.6 mol、ee>99%)を148 g(1.5モル)の37質量%濃度の塩酸水溶液中に装入し、その際、添加はゆっくりとおこない、温度は30を下廻って維持された。引き続いて反応混合物を135の温度で、窒素で不活性化されたオートクレーブ中で19~30 barの自己圧力で、4時間に亘って攪拌した。このバッチは反応後に室温に冷却し、かつ注意深く減圧した。水の蒸留後に、(S)-2-アミノプロパン-1-オール塩酸塩の極めて粘性の油様固体が得られた(NMR及びGCによる完全変換)。

10

20

30

40

50

【0040】

反応方法2(本発明による) :

(S)-1-メトキシ-2-プロピルアミン(53.5g、0.6mol、ee > 99%)を、148g(1.5mol)の37質量%濃度の塩酸水溶液中に装入し、その際、添加をゆっくりとおこない、温度は30℃を下回って維持された。引き続いて反応混合物を90℃の温度で、窒素で不活性化されたオートクレーブ中で最大5bar(圧力が5barに達する場合には常に3bar減圧させる)で、10時間に亘って攪拌した。このバッチを反応後に室温に冷却し、かつ注意深く減圧した。水を留去した後に、(S)-2-アミノプロパン-1-オール塩酸塩の極めて粘性の油様固体が得られた(NMR及びGCによる完全変換)。

10

【0041】

反応方法3(本発明による) :

(S)-1-メトキシ-2-プロピルアミン(53.5g、0.6mol、ee > 99%)を、ゆっくりと、148g(1.5mol)の37質量%濃度の塩酸水溶液中に装入し、その際、温度は30℃を下回って維持された。反応混合物を、引き続いて還流下(100℃の温度)で48時間に亘って沸騰させた。このバッチをその後に室温に冷却した。水の蒸留後に、(S)-2-アミノプロパン-1-オール塩酸塩の極めて粘性の油様固体が得られた(NMR及びGCによる完全変換)。

20

【0042】

反応方法4(本発明による) :

(S)-1-メトキシ-2-プロピルアミン(53.5g、0.6モル、ee > 99%)を、ゆっくりと148g(1.5モル)の37質量%濃度の塩酸水溶液中に装入し、その際、温度は30℃を下回るように維持された。引き続いてこの反応混合物を、さらに70g(0.71mol)の37質量%濃度の塩酸水溶液を添加する前に、還流下で(温度100℃)15時間に亘って沸騰させ、かつ還流下(温度100℃)でさらに20時間に亘って沸騰させた。その後にバッチを室温に冷却した。水を蒸留した後に、(S)-2-アミノプロパン-1-オール塩酸塩の極めて粘性の油様固体が得られた(GCによる完全変換)。

【0043】

30

分析((S)-2-アミノプロパン-1-オール 塩酸塩):

¹H-NMR(MeOD, 500 MHz): δ = 1.35 (d, 3H), 3.41 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.77 (m, 1H).

¹³C-NMR(MeOD, 125 MHz): δ = 15 (s), 51 (m), 64 (s).

【0044】

試験例 :

【表1】

番号	反応時間 [h]	温度 [°C]	圧力 [bar]	変換率 [GC-FI.-%]	収率 [GC-FI.%]	反応方法
1	2	135	19	100	88,1	1
2	2	135	23	100	77,7	1
3	2	135	42	91,6	91,6	1
4	2	135	30	100	100	1
5	2	135	28	99,5	99,5	1
6	4	135	28	100	99,3	1
7	4	90	18	99,1	98,3	1
8	10	90	5	100	100	2
9	48	100	1	100	90	3
10	35	100	1	100	90	4

10

【0045】

塩酸塩からの遊離アミンの遊離：

後処理方法1（本発明による）：

(S)-2-アミノプロパン-1-オール塩酸塩（反応方法1、2、3又は4から）に、100mLの水を添加した（pH=0.76）。攪拌及び冷却しながら、約30mLの50質量%濃度のNaOH水性溶液で、約12のpH値に調整した。水の留去後（5mbar）に存在するどろどろの残留物（生じるNaCl）に、100mLのメタノールを添加し、かつ濾過した。濾液をその後にメタノールから留去し、それによって26.4g（0.35mol）の(S)-2-アミノプロパン-1-オール（ee>99%）が得られた（NMR+GCを用いて確認）。

20

【0046】

後処理方法2（本発明による）：

(S)-2-アミノプロパン-1-オール塩酸塩（反応方法1、2、3又は4から）に、50mLの水を添加した。攪拌及び冷却下しながら、約25mLの50質量%濃度のNaOH水溶液で、pH値を約14に調整した。50gのLutron^(R) HF1（改質化ポリグリコールエーテル、BASF AG社、動的粘度220~280mm²/s、23）及び50mLのキシレンの添加後に、(S)-2-アミノプロパン-1-オールを、水/キシレンの混合物中で留去した。生成物を含有する画分を精製し、かつ水/キシレンの留去（5mbar）後に、22.89g（0.30モル）の(S)-2-アミノプロパン-オール（ee>99%）が得られた（NMR+GCを用いて確認）。

30

【0047】

後処理方法3（本発明による）：

(S)-2-アミノプロパン-1-オール塩酸塩（反応方法1、2、3又は4から）に、50gのPluriol^(R) P600（BASF AG社のポリプロピレンオキシド、動的粘度約130mm²/s、20）を添加した。攪拌しながら、0.6mol（1当量）のナトリウムメチレート（メタノール中30質量%）を添加し、かつ蒸留した（2mbar）。この方法で24.04g（0.32mol）の(S)-2-アミノプロパン-1-オールが得られた（GCを用いて確認）。

40

【0048】

分析（遊離塩基）：

¹H-NMR (MeOD, 500 MHz): δ = 1.02 (d, 3H), 2.90 (m, 1H), 3.26 (m, 1H), 3.45 (m, 1H).

¹³C-NMR (MeOD, 125 MHz): δ = 19 (s), 49 (m), 69 (s).

フロントページの続き

(74)代理人 100128679
弁理士 星 公弘
(74)代理人 100135633
弁理士 二宮 浩康
(74)代理人 100114890
弁理士 アインゼル・フェリックス=ラインハルト
(72)発明者 オラフ クツキ
ドイツ連邦共和国 マンハイム アイヒェンドルフシュトラーセ 58
(72)発明者 クラウス ディートリッヒ
ドイツ連邦共和国 ゲンハイム ヘルマン・ズインスハイマー・ヴェーク 11
(72)発明者 ミヒヤエル バルチュ
イスイス国 ヒアツエル アム エブリホガー 1ア-

審査官 天野 皓己

(56)参考文献 特表2007-522163 (JP, A)

KURIHARA YOSHIE, THE ADDITION REACTION OF DINITROGEN TRIOXIDE WITH CINNAMYL ACETATE, BULLETIN OF THE CHEMICAL SOCIETY OF JAPAN, 1965年 8月, V38 N8, P1327-1330
SCHREYER R. C., SYNTHESIS OF 3-AMINO-1,2-PROPANEDIOL AND 2,3-DIAMINO-1-PROPANOL, JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, 1951年 9月, V73, P4404-4405

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 07 C 213/00
C 07 B 53/00
C 07 C 215/08
Caplus / REGISTRY / CASREACT (STN)