

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6350910号
(P6350910)

(45) 発行日 平成30年7月4日 (2018.7.4)

(24) 登録日 平成30年6月15日 (2018.6.15)

(51) Int.Cl.

C O 7 C 247/04

(2006.01)

F I

C O 7 C 247/04

請求項の数 2 (全 9 頁)

(21) 出願番号	特願2014-139180 (P2014-139180)	(73) 特許権者	000252300
(22) 出願日	平成26年7月4日 (2014.7.4)		富士フイルム和光純薬株式会社
(65) 公開番号	特開2016-17038 (P2016-17038A)		大阪府大阪市中央区道修町3丁目1番2号
(43) 公開日	平成28年2月1日 (2016.2.1)	(74) 代理人	110002505
審査請求日	平成29年6月12日 (2017.6.12)		特許業務法人航栄特許事務所
		(74) 代理人	100115107
			弁理士 高松 猛
		(74) 代理人	100151194
			弁理士 尾澤 俊之
		(72) 発明者	檜山 義
			神奈川県平塚市東八幡5-2-3 富士フ
			イルムファインケミカルズ株式会社 有機
			合成研究所内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 アジドアミン誘導体の製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

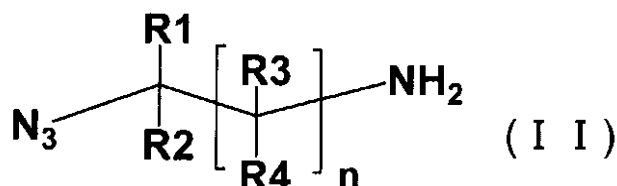
【請求項1】

下記一般式 (I I) で表されるアジドアミン誘導体を得る工程、

得られた下記一般式 (I I) で表されるアジドアミン誘導体を、トルエン、キシレン、スチレン、ベンゼン、フェノール、エチルベンゼン、ジエチルベンゼン、イソプロピルベンゼン及びジフェニルメタンから選ばれる少なくとも1種の芳香族系溶媒を用いて抽出する工程、

を含むアジドアミン誘導体の製造方法。

【化1】



式中、R 1 ~ R 4 は各々同一でも異なってもよく、水素原子、アルキル基、アリール基、又はヘテロ環残基を表す。該アルキル基、該アリール基、又は該ヘテロ環残基は更に置換基を有していても良い。n は 1 ~ 11 の整数を表す。n が 2 以上である場合、複数の R 3 および R 4 は各々同一でも異なっても良い。

【請求項 2】

前記芳香族系溶媒がトルエンである請求項 1 に記載のアジドアミン誘導体の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、医薬品等の中間体として有用なアジドアミン誘導体の製造方法に関する。

【背景技術】

【0002】

アジドアミン誘導体は医薬品等の中間体として重要であり、これまでに様々な製造方法が開発されてきた。一例として 4 - アジドブチルアミンの場合では、原料の 1, 4 - ジブ
10
ロモブタンをジアジド化し、次いで還元反応を行う方法（非特許文献 1 ~ 2）が知られている。これらの方法では、還元反応終了後溶媒に塩化メチレンを用い、目的物の塩酸塩をフリー化して分液抽出を行い、次いで濃縮を行っている。しかし、塩化メチレンを用いた場合、（i）目的物が経時劣化を起こすこと、（ii）濃縮時に溶液が異常発熱し、その開始温度が約 82℃と低く、安全性に問題があること、（iii）塩化メチレンは発がん性があり人体に対して好ましくないこと、等の問題があった。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0003】

【非特許文献 1】“Tetrahedron Letters”、vol. 42、2001 年、2709 - 2711 頁
20

【非特許文献 2】“Polymer”、vol. 47、2006 年、742 - 750 頁

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

本発明の目的は、経時劣化や安全性等の問題点を克服し、工業的規模での量産が実施可能なアジドアミン誘導体の製造方法を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

【0005】

本発明者らは上記目的を達成すべく鋭意検討した結果、芳香族溶媒またはエーテル系溶媒を後処理時に用いることによって、目的物の経時劣化を抑制し、且つ濃縮時の発熱開始温度もより高温にシフトすることを見出し本発明を完成した。すなわち、本発明は以下によって達成される。

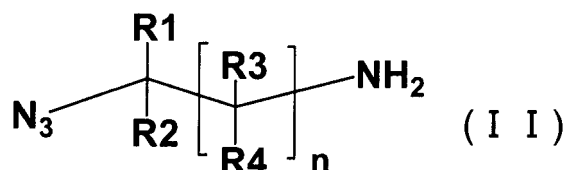
< 1 >

下記一般式 (I I) で表されるアジドアミン誘導体を得る工程、

得られた下記一般式 (I I) で表されるアジドアミン誘導体を、トルエン、キシレン、スチレン、ベンゼン、フェノール、エチルベンゼン、ジエチルベンゼン、イソプロピルベンゼン及びジフェニルメタンから選ばれる少なくとも 1 種の芳香族系溶媒を用いて抽出する工程、

を含むアジドアミン誘導体の製造方法。

【化 4】



式中、R 1 ~ R 4 は各々同一でも異なってもよく、水素原子、アルキル基、アリール基、又はヘテロ環残基を表す。該アルキル基、該アリール基、又は該ヘテロ環残基は更に置換基を有していても良い。n は 1 ~ 11 の整数を表す。n が 2 以上である場合、複数の R 3
50

および R 4 は各々同一でも異なっても良い。

< 2 >

前記芳香族系溶媒がトルエンである < 1 > に記載のアジドアミン誘導体の製造方法。

なお、本発明は上記 < 1 > 及び < 2 > に関するものであるが、以下その他の事項についても参考のため記載した。

【 0 0 0 6 】

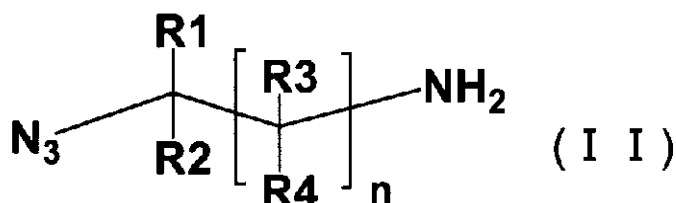
[1]

下記一般式 (I I) で表されるアジドアミン誘導体を得る工程、

得られた下記一般式 (I I) で表されるアジドアミン誘導体を、芳香族系溶媒またはエーテル系溶媒を用いて抽出する工程、
を含むアジドアミン誘導体の製造方法。

【 0 0 0 7 】

【 化 1 】



【 0 0 0 8 】

式中、R 1 ~ R 4 は各々同一でも異なってもよく、水素原子、アルキル基、アリール基、又はヘテロ環残基を表す。該アルキル基、該アリール基、又は該ヘテロ環残基は更に置換基を有していても良い。

n は 1 ~ 1 1 の整数を表す。n が 2 以上である場合、複数の R 3 および R 4 は各々同一でも異なっても良い。

[2]

前記芳香族系溶媒がトルエンである [1] に記載のアジドアミン誘導体の製造方法。

[3]

前記エーテル系溶媒がジイソプロピルエーテルまたは t e r t - ブチルメチルエーテルである [1] に記載のアジドアミン誘導体の製造方法。

【 発明の効果 】

【 0 0 0 9 】

本発明の製造方法によれば、医薬品、農薬、感光性材料、エレクトロニクス素材等の中間体として重要なアジドアミン誘導体を、工業的スケールで容易に生産可能である。

【 図面の簡単な説明 】

【 0 0 1 0 】

【 図 1 】 図 1 は、実施例 2、比較例 1 ~ 2 の結果を示すグラフである。

【 発明を実施するための形態 】

【 0 0 1 1 】

以下に本発明について更に詳しく説明する。

本発明は、下記一般式 (I I) で表されるアジドアミン誘導体を得る工程、得られた下記一般式 (I I) で表されるアジドアミン誘導体を、芳香族系溶媒またはエーテル系溶媒を用いて抽出する工程、を含むアジドアミン誘導体の製造方法に関する。

下記一般式 (I I) で表されるアジドアミン誘導体を得る方法としては、特に限定されず、公知の方法を用いることができるが、好ましくは下記一般式 (I) で表されるジアジド誘導体を還元して下記一般式 (I I) で表されるアジドアミン誘導体とする方法が挙げられる。

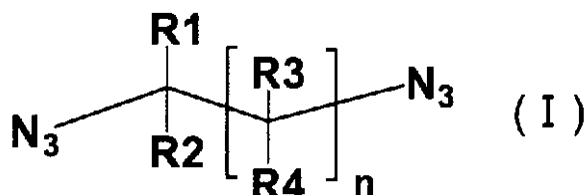
また、得られた下記一般式 (I I) で表されるアジドアミン誘導体を、芳香族系溶媒また

はエーテル系溶媒を用いて抽出する工程の後に、濃縮を行うことが好ましい。濃縮の方法としては、特に限定されず、公知の方法を用いることができるが、たとえば、減圧蒸留などが好ましく挙げられる。

本発明で用いることができる原料の下記一般式(I)で表されるジアジド誘導体は、市販のジハロゲノアルカン化合物を公知の方法でジアジド化することにより調製することが可能である(例えば、実験化学講座(第4版)20巻、第8章、丸善刊等)。

【0012】

【化2】



10

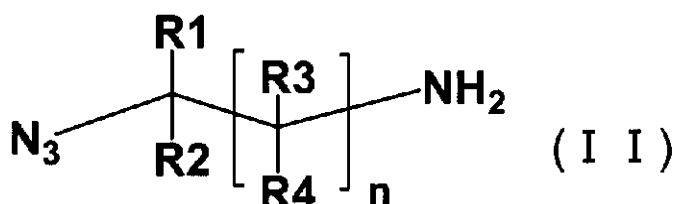
【0013】

式中、R1～R4は各々同一でも異なってもよく、水素原子、アルキル基、アリール基、又はヘテロ環残基を表し、該アルキル基、該アリール基、又は該ヘテロ環残基は更に置換基を有していても良い。

nは1～11の整数を表す。nが2以上である場合、複数のR3およびR4は各々同一でも異なっても良い。

【0014】

【化3】



30

【0015】

式中、R1～R4は各々同一でも異なってもよく、水素原子、アルキル基、アリール基、又はヘテロ環残基を表し、該アルキル基、該アリール基、又は該ヘテロ環残基は更に置換基を有していても良い。

nは1～11の整数を表す。nが2以上である場合、複数のR3およびR4は各々同一でも異なっても良い。

【0016】

前記一般式(I)および(II)において、R1～R4が表すアルキル基としては、直鎖、分岐、環状の何れでもよく、例えばメチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル等の炭素数1～12の直鎖、分岐または環状のアルキル基が挙げられる。

R1～R4が表すアリール基としては、フェニル、ナフチル等の6～10員の単環式または二環式のアリール基が挙げられる。

R1～R4が表すヘテロ環残基としては、例えばイミダゾリル、オキサゾリル、トリアゾリル、チアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、ピリジル、ピリミジル、ピラジル、フリル、チエニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、キノリル等の窒素原子、酸素原子または硫黄原子を少なくとも1個以上含む5～10員の単環式または二環式ヘテロ

40

50

環残基が挙げられる。

R 1 ~ R 4 は好ましくは、水素原子、炭素数 1 ~ 6 のアルキル基、フェニル基であり、より好ましくは水素原子、炭素数 1 ~ 4 のアルキル基であり、特に好ましくは水素原子である。

該アルキル基、該アリール基、又は該ヘテロ環残基は更に置換基を有していても良い。更なる置換基は副反応を起こすもので無ければ特に制限されないが、例えばアルキル基、アリール基、ヘテロ環残基が挙げられる。

n は 1 ~ 11 の整数を表す。好ましくは 1 ~ 7 の整数であり、より好ましくは 2 ~ 5 の整数であり、特に好ましくは 3 である。

【0017】

ジアジド誘導体の還元方法も公知の方法で行うことができる（例えば、実験化学講座（第4版）20巻、第6章、丸善刊 等）。

具体的には、白金、ランーニッケル、パラジウム-炭素（Pd-C）、ルテニウム、Lindlar 触媒等を用いる接触還元；トリフェニルホスフィン、ジボラン、スルフィド、水素化ホウ素ナトリウム等を用いる還元が挙げられる。還元方法は任意に選択することができるが、好ましくはトリフェニルホスフィンを用いる還元反応である。

トリフェニルホスフィンを用いる場合、その使用量はジアジド誘導体 1 mol に対し、通常は 0.9 ~ 3.0 mol、好ましくは 1.0 ~ 2.5 mol、より好ましくは 1.1 ~ 2.0 mol である。

【0018】

トリフェニルホスフィンによる還元反応では、有機溶媒と酸水溶液の二層系で行うことが好ましい。用いる有機溶媒は、基質を溶解し、非水溶性であって且つ反応を阻害するものであれば特に制限されない。具体的にはペンタン、ヘキサン、ヘプタン、オクタン、ノナン、デカン、ウンデカン、ドデカン、トリデカン、2-メチルドデカン、4-エチルウンデカン、テトラデカン、ペンタデカン、3,3-ジメチルトリデカン、ヘキサデカン、ヘプタデカン、2-メチル-4-エチルテトラデカン等々の脂肪族系溶媒；トルエン、キシレン、スチレン、ベンゼン、フェノール、エチルベンゼン、ジエチルベンゼン、イソプロピルベンゼン、ジフェニルメタン等の芳香族系溶媒；ジイソプロピルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、ジエチルエーテル、メチルシクロペンチルエーテル等のエーテル系溶媒；エチレングリコールジアセテート、エチレングリコールジステアレート、エチレングリコールジアクリレート、ジエチレングリコールジアセテート、ジエチレングリコールジアクリレート等のグリコール系溶剤；1,4-ジヒドロナフタレン、1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン、9,10-ジヒドロアントラセン、9,10-ジヒドロフェナントレン、4,5,9,10-テトラヒドロピレン、1,2,3,6,7,8-ヘキサヒドロピレン、ドデカヒドロトリフェニレン等の水素化芳香族系溶媒が挙げられる。

これらの中でも好ましくは芳香族系溶媒、エーテル系溶媒であり、更に好ましくはトルエン、ジイソプロピルエーテル、tert-ブチルメチルエーテルである。

使用する溶媒の量は基質によって異なるが、通常ジアジド誘導体 1 g に対し 4 ~ 10 ml、好ましくは 5 ~ 8 ml である。

【0019】

水溶液として用いる酸としては、付加塩を形成するものであれば特に制限はないが、好ましくは塩酸、硫酸、リン酸等の無機酸であり、より好ましくは塩酸、硫酸である。

用いる酸の量は、ジアジド誘導体に対し、通常 0.9 ~ 2.7 モル当量、好ましくは 1.0 ~ 2.5 モル当量、より好ましくは 1.2 ~ 2.0 モル当量である。

この反応では、上記の酸の他に系内に適量の水を加える。加える水の量は用いる有機溶媒 1 ml に対し、0.1 ~ 1.5 ml、好ましくは 0.2 ~ 1.2 ml、より好ましくは 0.3 ~ 1.0 ml である。

反応温度は、通常 0 ~ 20 の範囲であり、好ましくは 5 ~ 10 である。これらの反応は通常 24 時間以内で終了し、多くの場合 8 ~ 20 時間で原料の消失が確認される。

【0020】

還元反応終了後、得られた目的物は分液抽出、次いで濃縮の後処理を行うことが好ましい。この工程で用いる溶媒は前述した芳香族系溶媒またはエーテル系溶媒である。

芳香族系溶媒としては、トルエン、キシレン、スチレン、ベンゼン、フェノール、エチルベンゼン、ジエチルベンゼン、イソプロピルベンゼン、ジフェニルメタン等が挙げられ、トルエンが特に好ましい。

エーテル系溶媒としては、ジイソプロピルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、ジエチルエーテル、メチルシクロペンチルエーテル等が挙げられ、ジイソプロピルエーテル又はtert-ブチルメチルエーテルが特に好ましい。

還元反応時に用いる溶媒と後処理の溶媒は同一でも異なってもよいが、操作性およびコストの面から同一溶媒を用いるのが好ましい。

分液の回数は、通常2～7回、好ましくは2～5回である。1回の分液で用いる溶媒の量は、アジドアミン誘導体1gに対し1～10ml、好ましくは2～5mlである。

【0021】

分液抽出した有機層は合わせて、減圧濃縮を行うことが好ましい。濃縮の際の減圧度は、通常1.0～2.0pKa、好ましくは3.0～7.0pKaである。また、濃縮の際の温度は通常0～60℃、好ましくは5～40℃である。

【実施例】

【0022】

次に本発明を実施例を挙げて具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されない。

目的物の反応追跡および収率は ^1H -NMR（測定溶媒：DMSO）で、また不純物の有無については高速液体クロマトグラフィー（HPLC）を用い、ピーク面積の比率で含量を分析した。

HPLC測定条件は、カラム：ODS-80TS、溶離液：メタノール/水（V/V = 7/3）、緩衝剤：酢酸0.1%、検出器：RI、流量：1.0ml/min、カラム温度：40℃で実施した。

なお、実施例3、6及び7は、それぞれ参考例3、6及び7と読み替えるものとする。

【0023】

（実施例1 4-アジドブチルアミンの合成）

1,4-ジブromobutan 150.0g (694.7mmol)をジメチルホルムアミド150mlに溶解し、アジ化ナトリウム150.0g (2.31mol)を水450mlに溶解した水溶液をここに滴下し、内温80～85℃で8時間攪拌した。反応終了後に内温を30℃に冷却し、水375mlとトルエン300mlを添加して、5分間攪拌した後分液した。水層をトルエン300mlで再度抽出し、得られた2つのトルエン層を合わせ、20%塩化ナトリウム水溶液343.7gで洗浄し、1,4-ジアジドブタンのトルエン溶液を得た。

【0024】

次に、この1,4-ジアジドブタンのトルエン溶液全量を内温5～10℃に冷却し、市販の塩酸107.0g (1.03mol)と水418mlを加え、次いで窒素雰囲気下でトリフェニルホスフィン199.5g (76.1mmol)とトルエン750mlを添加し、窒素雰囲気下のまま12時間反応（還元反応）した。反応液をろ過した後、分液し、得られた水層をトルエン300mlで2回洗浄した。次にこの水層を内温0～5℃に冷却し、水酸化ナトリウム150.0g (266.6mmol)を水225mlに溶解した水溶液を滴下し、20分攪拌した。トルエン450mlを加えて抽出、分液し、得られた有機層を6.7kPa以上、内温35℃以下で減圧濃縮し、オイル状の目的物65.8gを得た。NMRによる換算収率は83%であった。

【0025】

（実施例2）

実施例1で得られたオイル状の目的物（減圧濃縮液）を室温で保管し、不純物の生成率

10

20

30

40

50

を測定した。

【0026】

(比較例1～2 4 - アジドブチルアミンの合成)

還元反応の反応溶媒及び還元反応後の抽出溶媒をトルエンからジクロロメタンに変更した他は実施例1と同じ方法で合成し、室温での保管(比較例1)および5 以下の冷蔵保管(比較例2)を行い、実施例1と同様に不純物の生成率を測定した。

実施例2および比較例1～2の結果を図1に示す。

【0027】

図1に示す結果から、ジクロロメタンと比較して、トルエンは室温保存4週間目でもほとんど不純物が生じておらず、経時劣化抑制に効果があることは明らかである。

10

【0028】

(実施例3)

還元反応の反応溶媒及び還元反応後の通出溶媒をトルエンからtert - ブチルメチルエーテル(MTBEと略す)に変更した他は実施例1と同じ方法で合成した。

【0029】

(実施例4～7、比較例3～4)

実施例1、3および比較例1で得られた目的物を表1に示す濃度の溶液に調整し、示差走査熱量計(DSC)で発熱量および発熱温度を測定した。

DSC測定条件は、装置：エスアイアイ・ナノテクノロジー製DSC6200、温度プログラム：30～400、容器：Auめっきで実施した。

20

表1にその結果を示す。

【0030】

【表1】

	使用溶媒	含量 (%)	発熱量 (mJ/mg)	発熱開始温度 (°C)	発熱ピーク温度 (°C)
実施例4	トルエン	62	1449	145.8	239
実施例5	トルエン	84	1649	152.5	233.9
実施例6	MTBE	60	1267	147.6	233.0
実施例7	MTBE	84	1497	140.0	228.7
比較例3	ジクロロメタン	60	2076	81.7	247.1
比較例4	ジクロロメタン	86	1579	124.1	229.3

30

【0031】

MTBEはtert - ブチルメチルエーテルを表す。

通常の化合物の場合、溶液としての濃度が高いほど爆発性や発熱といった危険性は上昇する。しかし、本発明のアジドアミン誘導体の場合、ジクロロメタン溶液では濃度が低い状態の方がより低い温度で発熱が開始する。これは、濃縮開始前の過剰量のジクロロメタンとアジドアミン誘導体とが反応し、不純物が生成しているためと考えられる。

40

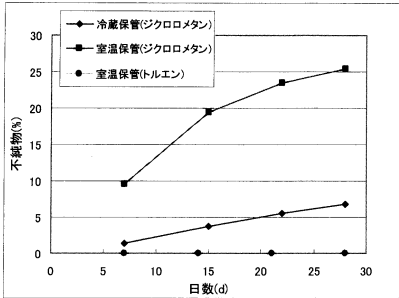
【0032】

濃度が低い状態で発熱開始温度が下がり、発熱量が上昇していることから、濃縮途中はかなり危険な状態であり、このことから本発明の方法が危険を回避することが可能であることは明らかである。

本発明は、経時劣化抑制に効果を発揮し、且つ安全性の高いアジドアミンの製造方法であり、工業的スケールでも問題なく目的物を合成可能な、きわめて実用的な製造方法である。

50

【図 1】



フロントページの続き

(72)発明者 楊 志勇

神奈川県平塚市東八幡5 - 2 - 3 富士フイルムファインケミカルズ株式会社 有機合成研究所内

(72)発明者 長山 誉

神奈川県平塚市東八幡5 - 2 - 3 富士フイルムファインケミカルズ株式会社 有機合成研究所内

審査官 伊佐地 公美

(56)参考文献 特開昭58 - 026846 (JP, A)

特開平09 - 249626 (JP, A)

特開2003 - 300946 (JP, A)

特開昭58 - 011930 (JP, A)

LEE, J. W. et al., Tetrahedron Letters, 2001年, Vol. 42, pp. 2709-2711

RISSEUW, M. D. P. et al., ChemMedChem, 2013年, Vol. 8, pp. 521-526

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07C

CAPLUS / REGISTRY (STN)

CASREACT (STN)