

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4986313号
(P4986313)

(45) 発行日 平成24年7月25日 (2012. 7. 25)

(24) 登録日 平成24年5月11日 (2012. 5. 11)

(51) Int. Cl. F 1
C O 7 C 253/32 (2006. 01) C O 7 C 253/32
C O 7 C 255/12 (2006. 01) C O 7 C 255/12
C O 7 C 255/36 (2006. 01) C O 7 C 255/36
C O 7 C 255/37 (2006. 01) C O 7 C 255/37

請求項の数 6 (全 6 頁)

(21) 出願番号	特願平11-132826	(73) 特許権者	599065370
(22) 出願日	平成11年5月13日 (1999. 5. 13)		デーエスエム・ファイン・ケミカルズ・オーストリア・ナッハフォルゲル・ゲゼルシヤフト・ミト・ベシユレンクテル・ハフツング・ウント・コンパニー・コマンデイトゲゼルシヤフト
(65) 公開番号	特開平11-349546		オーストリア国、4021リンツ、ザンクト・ペーター・ストラーセ、25
(43) 公開日	平成11年12月21日 (1999. 12. 21)	(74) 代理人	100069556
審査請求日	平成18年1月12日 (2006. 1. 12)		弁理士 江崎 光史
(31) 優先権主張番号	A827/98	(74) 代理人	100092244
(32) 優先日	平成10年5月14日 (1998. 5. 14)		弁理士 三原 恒男
(33) 優先権主張国	オーストリア (AT)	(74) 代理人	100111486
			弁理士 鍛冶澤 實

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 シアノヒドリンを安定化する方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

H C N及び元のカルボニル化合物への再転化又は対掌体過剰率の損失をできるだけ長く抑制するために、91. 1 %以上の対掌体過剰率を有するシアノヒドリンを安定化する方法において、安定剤としてクエン酸及び／又はホウ酸もしくは無水ホウ酸を上記シアノヒドリンに加える、上記方法。

【請求項 2】

安定剤 0. 01 ～ 5 重量%を加える、請求項 1 記載の方法。

【請求項 3】

安定剤を 91. 1 %以上の対掌体過剰率を有するシアノヒドリンに又はそのシアノヒドリン溶液に加える、請求項 1 記載の方法。

10

【請求項 4】

91. 1 %以上の対掌体過剰率を有するシアノヒドリンを安定化するためにクエン酸及び／又はホウ酸もしくは無水ホウ酸を使用する方法。

【請求項 5】

芳香族又は脂肪族 (R) - 又は (S) - シアノヒドリンを安定化するために、請求項 4 記載のクエン酸及び／又はホウ酸もしくは無水ホウ酸を使用する方法。

【請求項 6】

(R) - 又は (S) - 3-フェノキシベンズアルデヒドシアノヒドリン、

(R) - 又は (S) - 4-フルオロ-3-フェノキシベンズアルデヒドシアノヒドリン、

20

(R)－又は(S)－3, 4－ジフルオロベンズアルデヒドシアノヒドリン、
(R)－又は(S)－2－ヒドロキシ－2, 3－ジメチルブタノニトリル、
(R)－又は(S)－2－ヒドロキシ－2－メチルペンタノニトリル、
(R)－又は(S)－2－ヒドロキシノナノニトリル、
(R)－又は(S)－2－ヒドロキシ－2－メチルフエニルアセトニトリル、
(R)－又は(S)－マンデロニトリルを安定化するために請求項4記載のクエン酸及び／又はホウ酸もしくは無水ホウ酸を使用する方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

10

シアノヒドリンはたとえば α －ヒドロキシ酸、 α －ヒドロキシケトン、 β －アミノアルコール－これらは生体に有効な物質、たとえば医薬的に有効な物質、ビタミン又は他にピレスロイド化合物を得るために使用される－を合成するのに重要である。

【0002】

【従来の技術】

シアノヒドリンはそれ自体不安定であり、その生成反応の反転で分解しがちであるので、種々の添加物がこのシアノヒドリンを安定化するために使用されている。それ故に工業的に好ましくは硫酸及びリン酸が使用されている(Ullmans Enzyklopaedie der techn. Chemie, 第4版、第7巻、第33頁)。米国特許第4, 299, 843号明細書には、他の酸、たとえばHCl、トルエンスルホン酸、酢酸、プロピオン酸等の使用が開示されている。しかしこれまでに文献に記載されてきた酸は、期間にわたる貯蔵の場合に又はシアノヒドリンが熱応力を受ける時にその含有量及び対掌体過剰(enantiomeric excess)の十分な安定化を保証できない。したがってより良好な安定剤を見出すことが、本発明の目的である。

20

【0003】

【発明が解決しようとする課題】

本発明は、クエン酸及び(又は)ホウ酸又は無水ホウ酸を被安定化シアノヒドリンに加えることを特徴とする、多くの対掌体を有するシアノヒドリンを安定化する方法を提供する。

【0004】

30

【課題を解決するための手段】

本発明によれば、クエン酸及び／又はホウ酸もしくは無水ホウ酸を純粋な、対掌体過剰な(enantiomer-enriched)シアノヒドリンに又はこのシアノヒドリン溶液に、安定化に十分な量に加え、HCN及び元のカルボニル化合物への再転化又は対掌体過剰率の損失はできるだけ長く抑制される。これは特に蒸留、貯蔵又は生成の間に極めて重要である。添加される酸の量は、安定化すべきシアノヒドリンによることができる。しかしシアノヒドリンに対して0.01～5重量%の添加で十分である。対応するシアノヒドリンを酸0.02～1重量%によって安定化するのが好ましい。クエン酸及びホウ酸又は無水ホウ酸を夫々そのまま使用することができるが、上記の濃度範囲でその組合せでも使用することができる。シアノヒドリンがその合成反応から恐らく水で汚染される場合、無水ホウ酸を使用するのが好ましい。その際この水は無水ホウ酸と共にホウ酸を生成する。

40

【0005】

本発明による安定剤は、たとえばアルデヒド又はケトン、シアニド基ドナー及びヒドロキシニトリルリアーゼの反応によって得られる、対掌体過剰なシアノヒドリンを安定化するのに適している。

【0006】

アルデヒドとして、脂肪族、芳香族又はヘテロ芳香族アルデヒドが挙げられる。脂肪族アルデヒドとして、飽和又は不飽和脂肪族、直鎖状、分枝状又は環状アルデヒドが挙げられる。好ましい脂肪族アルデヒドは、特にC-原子2～18個、好ましくは2～12個を有する、直鎖状アルデヒドであり、これは飽和されているか又はモノ-もしくはポリ不飽和

50

である。このアルデヒドはC-C二重結合も、C-C三重結合も有することができる。このアルデヒドは置換されていないか又は反応条件下で不活性である基、たとえば置換されていないか又は置換されたアリール又はヘテロアリール基、たとえばフェニル又はインドリル基によって、ハロゲン、エーテル、アルコール、アシル、カルボン酸、カルボン酸エステル、ニトロ又はアシド基によって置換されていてよい。

【0007】

芳香族又はヘテロ芳香族アルデヒドの例は、ベンズアルデヒド又は種々に置換されたベンズアルデヒド、たとえば3, 4-ジフルオロベンズアルデヒド、3-フェノキシベンズアルデヒド、4-フルオロ-3-フェノキシベンズアルデヒド、更にフルフラール、アントラセン-9-カルボアルデヒド、フラン-3-カルボアルデヒド、インドール-3-カルボアルデヒド、ナフタレン-1-カルボアルデヒド、フタルアルデヒド、ピラゾール-3-カルボアルデヒド、ピロール-2-カルボアルデヒド、チオフエン-2-カルボアルデヒド、イソフタルアルデヒド等である。

10

【0008】

ケトンは、カルボニル炭素原子が非対称に置換された、脂肪族、芳香族又はヘテロ芳香族ケトンである。脂肪族ケトンとして、飽和又は不飽和、直鎖状、分枝状又は環状ケトンが挙げられる。このケトンは飽和されているか又はモノ-もしくはポリ不飽和であってよい。これらは置換されていないか又は反応条件下で不活性である基、たとえば置換されていないか又は置換されたアリール又はヘテロアリール基、たとえばフェニル又はインドリル基によって、ハロゲン、エーテル、アルコール、アシル、カルボン酸、カルボン酸エステル、ニトロ又はアジド基によって置換されていてよい。

20

【0009】

芳香族又はヘテロ芳香族ケトンの例は、アセトフェノン、インドリルアセトン等である。

【0010】

多くの対掌体を有するシアノヒドリンとして、50%より多く、好ましくは90%より多くの割合で(S)-又は(R)-形を含有する上記シアノヒドリンが挙げられる。

【0011】

本発明による安定剤は、脂肪族及び芳香族の、多くの対掌体を有するシアノヒドリン、たとえば(R)-又は(S)-3-フェノキシベンズアルデヒドシアノヒドリン、(R)-又は(S)-4-フルオロ-3-フェノキシベンズアルデヒドシアノヒドリン、(R)-又は(S)-3, 4-ジフルオロベンズアルデヒドシアノヒドリン、(R)-又は(S)-2-ヒドロキシ-2, 3-ジメチルブタノニトリル、(R)-又は(S)-2-ヒドロキシ-2-メチルペンタノニトリル、(R)-又は(S)-2-ヒドロキシノナノニトリル、(R)-又は(S)-2-ヒドロキシ-2-メチルフェニルアセトニトリル、(R)-又は(S)-マンデロニトリルを安定化するのに最適である。

30

【0012】

安定化するべきシアノヒドリンは溶液としても存在してよい。この際、溶剤は、製造処理の間にも使用される溶剤である。これらはたとえば場合によりハロゲン化されていてよい脂肪族又は芳香族炭化水素、アルコール、エーテル又はエステル又はそれらの混合物である。メチルtert-ブチルエーテル(MTBE)、ジイソプロピルエーテル、ジブチルエーテル、酢酸エチル又はその混合物が好ましい。

40

【0013】

本発明による安定剤は、特に70~110℃の高められた温度で際立った作用を示す。クエン酸及び／又はホウ酸もしくは無水ホウ酸の添加によって、(R)-又は(S)-シアノヒドリンの含有量及び対掌体過剰率は、高温度で、比較的に長い時間でさえ、従来技術から公知の慣用の添加物を使用する時よりもかなり僅かにしか減少しない。

〔実施例〕

次に本発明を例によって説明する。

〔例1〕

(S)-3-フェノキシベンズアルデヒドシアノヒドリン(SCMB) 10 gを酸50 m

50

g と混合し、80℃と100℃でのその含有量及び対掌体過剰率を23時間にわたって測定する。

【0014】

混合物を観察の間連続的に攪拌する。

【0015】

次の酸を使用する：

クエン酸（H₂O 不含）

無水ホウ酸

及び比較として

H₂SO₄

H₃PO₄

結果を表1及び2に示す。

表 1： %ee（対掌体過剰率）

安定剤	クエン酸		無水ホウ酸		H ₂ SO ₄	H ₃ PO ₄
時間	80℃	100℃	80℃	100℃	100℃	100℃
0	98.6	98.6	98.6	98.6	92.6	92.6
1	98.6	98.6	98.6	98.6	87.8	91.8
2	98.6	98.7	98.6	98.6	86.8	92.2
3	98.6	98.7	98.6	98.6	86.6	91.5
5	98.6	98.6	98.7	98.7	86.7	90.5
6	98.6	98.6	98.6	98.7	-	-
7	98.5	98.6	98.6	98.6	86.6	89.2
8	98.7	98.6	98.7	98.6	87.9	88.4
23	98.7	98.1	98.7	98.6	42.1	70.8

表 2： % 含有量

安定剤	クエン酸		無水ホウ酸		H ₂ SO ₄	H ₃ PO ₄
時間	80℃	100℃	80℃	100℃	100℃	100℃
0	98	98	98	98	96.8	96.8
1	97.9	97.6	97.6	97.7	93.5	96.1
2	97.7	97.2	97.6	97.6	92.6	96.4
3	97.7	96.8	97.8	97.6	92.3	95.7
5	97.5	96.3	97.5	96.3	92.4	94.7
6	97.4	96	96.9	97	-	-
7	97.4	95.6	98	97	92.4	93.3
8	92.3	95.5	87.8	96.9	93.6	92.7
23	96.8	91.9	97.3	95.6	74.9	81.6

〔例2〕

例1の方法で、(S)-4-フルオロ-(3)-フェノキシベンズアルデヒドシアノヒドリン 1.2gを酸10mgと混合し、混合物を攪拌し、100℃での含有量及び対掌体過剰率を測定する。

【0016】

使用される酸は、再びクエン酸及び無水ホウ酸であり、比較としてH₃PO₄を使用する。結果を表3に示す。

【0017】

表 3：

安定剤	クエン酸		無水ホウ酸		H ₃ PO ₄	
時間	%ee	%含有量	%ee	%含有量	%ee	%含有量
0	91.1	97.2	91.1	97.2	91.1	97.2

1	91.1	96	91	96.3	91	96.5
2	91.1	95.1	91	95.1	91	95.8
4	91.1	93.9	91	93.3	91.1	95.1
6	91	92.4	91	91.6	91.1	93.2
7	91	91.8	90.9	91	91	91.9
8	90.9	91.2	90.7	90.2	91	90.9
24	87.4	78.5	88.9	83.8	84	76.3

〔例 3〕

例 1 の方法で、(S)-2-ヒドロキシノナノニトリル 1.2 g をクエン酸 10 mg と混合する。混合物を攪拌し、100℃での含有量及び対掌体過剰率を測定する。結果を表 4 に示す。

10

表 4：

時間	安定剤不含		クエン酸含有	
	%ee	%含有量	%ee	%含有量
0	93.3	93.8	93.3	93.8
1	93.2	95.2	93.2	96.8
3	92.8	93	93.3	94.4
4	91.9	92.4	93.4	94.7
20	82.5	91	93.2	96.5
24	75.2	90.3	93.2	95.1
44	45.5	72.8	91	94.9

20

H₂SO₄ 又はメタンスルホン酸 10 mg を添加すると、ニトリルの色は褐色になり、使用された安定剤がクエン酸である場合、変色は生じない。

フロントページの続き

- (72)発明者 ペーター・ペヒラウアー
オーストリア国、4040リンツ、アム・ペストリングベルク、5
- (72)発明者 イルマール・ヴァルト
オーストリア国、4470エンス、ゼフエリヌスストラーセ、4
- (72)発明者 ルードルフ・ノイホーフアー
オーストリア国、4210ミッタートレフリング、ライトナーストラーセ、4

審査官 福永 千尋

- (56)参考文献 特開平08-291137 (JP, A)
特開平05-317065 (JP, A)
特表平03-502692 (JP, A)
特開平10-059920 (JP, A)
特開平07-033727 (JP, A)
特公昭29-001278 (JP, B1)
米国特許第04299843 (US, A)
特開昭51-048613 (JP, A)
特開昭48-034113 (JP, A)
特開平09-309856 (JP, A)
特開平09-221495 (JP, A)
特開平07-309796 (JP, A)
特開昭63-051341 (JP, A)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07C 253/32
C07C 255/12
C07C 255/36