

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4129765号
(P4129765)

(45) 発行日 平成20年8月6日(2008.8.6)

(24) 登録日 平成20年5月30日(2008.5.30)

(51) Int. Cl.		F I	
C O 7 C 253/30	(2006.01)	C O 7 C 253/30	
C O 7 C 255/24	(2006.01)	C O 7 C 255/24	
C O 7 B 55/00	(2006.01)	C O 7 B 55/00	A
C O 7 B 57/00	(2006.01)	C O 7 B 57/00	3 5 0
C O 7 B 61/00	(2006.01)	C O 7 B 61/00	3 0 0

請求項の数 7 (全 6 頁)

(21) 出願番号	特願2002-345094 (P2002-345094)	(73) 特許権者	000187046 東レ・ファインケミカル株式会社 千葉県浦安市美浜一丁目8番1号
(22) 出願日	平成14年11月28日(2002.11.28)	(74) 代理人	100104950 弁理士 岩見 知典
(65) 公開番号	特開2004-175741 (P2004-175741A)	(72) 発明者	森井 清二 愛知県名古屋市港区大江町9番地の1 東 レ株式会社名古屋事業場内
(43) 公開日	平成16年6月24日(2004.6.24)	(72) 発明者	佐藤 治代 愛知県名古屋市港区大江町9番地の1 東 レ株式会社名古屋事業場内
審査請求日	平成17年6月28日(2005.6.28)	審査官	山田 泰之

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ラセミアミノペンタンニトリルの製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

光学活性アミノペンタンニトリルを水素不在の雰囲気にて、塩基存在下で加熱することによりラセミ化させることを特徴とするラセミアミノペンタンニトリルの製造方法。

【請求項2】

使用する塩基がアンモニア水溶液である請求項1記載のラセミアミノペンタンニトリルの製造方法。

【請求項3】

80～140 で加熱する請求項1, 2のいずれか1項記載のラセミアミノペンタンニトリルの製造方法。

【請求項4】

加圧条件下で加熱する請求項1～3のいずれか1項記載のラセミアミノペンタンニトリルの製造方法。

【請求項5】

不均一金属触媒共存下で加熱する請求項1～4のいずれか1項記載のラセミアミノペンタンニトリルの製造方法。

【請求項6】

光学活性アミノペンタンニトリルが光学活性3-アミノペンタンニトリルであり、ラセミアミノペンタンニトリルがラセミ3-アミノペンタンニトリルである請求項1～5のいずれか1項記載のラセミアミノペンタンニトリルの製造方法。

【請求項7】

ラセミアミノペンタンニトリルを含む原料を光学分割し一方の光学活性アミノペンタンニトリルを分離する光学分割工程、光学分割工程において当該一方の光学活性アミノペンタンニトリルを分離除去した残部に含まれる光学活性アミノペンタンニトリルをラセミ化しラセミアミノペンタンニトリルを得るラセミ化工程、およびラセミ化工程において得られたラセミアミノペンタンニトリルを光学分割工程の原料として光学分割工程へリサイクルするリサイクル工程からなる光学活性アミノペンタンニトリルの製造方法であって、ラセミ化工程において水素不在の雰囲気にて塩基存在下で加熱することによりラセミ化させることを特徴とする光学活性アミノペンタンニトリルの製造方法。

【発明の詳細な説明】

10

【0001】**【発明の属する技術分野】**

本発明は、光学活性アミノペンタンニトリルをラセミ化させて、ラセミアミノペンタンニトリルを製造する方法に関する。

【0002】**【従来の技術】**

光学活性アミノペンタンニトリルは、医薬の原料として重要であるが、2つの光学異性体の中で一方のみが有用である場合が多い。ここで、対応するラセミ体を光学分割して有用な一方の光学活性体を製造する場合に、他方の光学異性体をラセミ化する方法が必要とされる。これは、ラセミ化して得られたラセミアミノペンタンニトリルは再度、有用な光学活性体を得る原料になるからである。アミン類のラセミ化法として、光学活性2-アミノ-1-ブタノールをコバルトを含有する水素化触媒存在下にアンモニアおよび水素と接触させる方法(特許文献1)、光学活性3-メチル-2-ブチルアミン、または3,3-ジメチル-2-ブチルアミンを高められた温度で水素および水素化触媒または脱水素触媒の存在下で反応させる方法(特許文献2)等が知られている。しかしながら、ラセミアミノペンタンニトリルを製造する方法は知られていない。

20

【0003】**【特許文献1】**

米国特許第4096186号公報(実施例)

【0004】

30

【特許文献2】

特開2002-226437号公報(請求項13)

【0005】**【発明が解決しようとする課題】**

すなわち、本発明の目的は光学活性アミノペンタンニトリルから簡便な操作で、安価なラセミアミノペンタンニトリルを工業的に製造する方法、さらに得られたラセミアミノペンタンニトリルを光学分割工程へリサイクルする方法を提供することにある。

【0006】**【課題を解決するための手段】**

本発明者らは前記課題を解決する方法について鋭意検討した結果、本発明に到達した。すなわち、光学活性アミノペンタンニトリルを水素が不在の雰囲気下にて、塩基存在下で加熱することによりラセミ化させて、ラセミアミノペンタンニトリルを製造する方法である。

40

また、ラセミアミノペンタンニトリルを含む原料を光学分割し一方の光学活性アミノペンタンニトリルを分離する光学分割工程、光学分割工程において当該一方の光学活性アミノペンタンニトリルを分離除去した残部に含まれる光学活性アミノペンタンニトリルをラセミ化しラセミアミノペンタンニトリルを得るラセミ化工程、およびラセミ化工程において得られたラセミアミノペンタンニトリルを光学分割工程の原料として光学分割工程へリサイクルするリサイクル工程からなる光学活性アミノペンタンニトリルの製造方法であって、ラセミ化工程において水素不在の雰囲気にて塩基存在下で加熱することによりラセミ化

50

させることを特徴とする光学活性アミノペンタンニトリルの製造方法である。

【0007】

【発明の実施の形態】

本発明で原料として使用する光学活性アミノペンタンニトリルとは、光学活性2-アミノペンタンニトリル、光学活性3-アミノペンタンニトリル、または、光学活性4-アミノペンタンニトリルであり、ラセミアミノペンタンニトリルとは、ラセミ2-アミノペンタンニトリル、ラセミ3-アミノペンタンニトリル、または、ラセミ4-アミノペンタンニトリルである。また、光学活性体とはR-体、S-体の何れをも包含する。本発明で、ラセミ体とは光学純度が10% ee以下のものを、光学活性体とは光学純度が30% ee以上のものを意味する。光学活性アミノペンタンニトリルは、医薬の原料として重要であり、光学活性3-アミノペンタンニトリルは特に重要である。これらを光学分割で製造する場合には、不要の光学異性体をラセミ化してリサイクル使用することが、環境に配慮した製造法として必須である。

10

【0008】

共存させる塩基としては水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物、カリウムターシャリーブトキシド、ナトリウムエトキシド等のアルカリ金属アルコキシド、アンモニア等が好ましく、特に好ましくはアンモニアである。使用量はアミノペンタンニトリルに対して2~50倍モルが好ましく、アンモニアを使用する場合には、更に好ましくは5~20倍モルである。

【0009】

反応溶媒は水、メタノール、エタノール等のアルコール類、ジメチルスルホキシド等が好ましく、特に好ましくは水、ジメチルスルホキシドである。特に、塩基としてアンモニアを使用する場合には、水が好ましい。

20

【0010】

反応液中のアミノペンタンニトリル濃度は2~50wt%が好ましくは、特に好ましくは20~40wt%である。この範囲であれば生産効率も高く、ラセミ化反応も順調に進行する。

【0011】

反応温度は80~140℃が好ましく、特に好ましくは90~120℃である。この範囲であればアミノペンタンニトリルの分解も少なく、回収率が高い。

30

【0012】

反応系の圧力は、常圧、加圧のいずれでも良いが、使用する塩基がアンモニアの場合には加圧下で実施する方法が好ましい。常圧下では、反応温度が高くなると反応系からアンモニアが蒸発し、反応系中のアンモニア濃度が下がりラセミ化の進行が遅くなる。

【0013】

反応には特に触媒を必要としないが、不均一触媒を使用するとラセミ化速度が促進される。不均一触媒としては、ラネーコバルトやラネーニッケルが好ましく、特に好ましくはラネーニッケルである。触媒添加量はアミノペンタンニトリルに対して0.01~0.2倍重量である。添加量が多すぎると2量化等の副反応が併発する。触媒を添加しなくても反応温度を高め設定し、反応時間を延長することでラセミ化反応は進行する。

40

【0014】

ラセミ化反応は水素が存在しない系で実施する必要がある。水素を共存させると、ニトリルの還元等、副反応が併発し、ラセミアミノペンタンニトリルの回収率が低下する。本発明において水素不在の雰囲気とは、水素濃度がアミノペンタンニトリルに対して0.05モル%以下の雰囲気をいう。

反応方法は、たとえば反応容器に光学活性アミノペンタンニトリル、溶媒、および塩基を加え、さらに必要に応じて触媒を添加し、前記条件で反応させる。また、塩基としてアンモニア水を使用する場合には、反応容器はオートクレーブ等の耐圧容器に密封して反応させる。反応時間は反応条件によって大きく異なるが、通常は3~20時間である。かくして光学活性アミノペンタンニトリルは光学純度が10% ee以下にラセミ化される。光学

50

純度が10% ee以下であれば、光学分割の原料として使用できる。反応終了後、触媒を使用した場合には、反応液から抽出等でラセミアミノペンタンニトリルを回収する。回収したラセミアミノペンタンニトリルを光学分割の出発原料として使用する場合には、濃縮液をそのまま使用することもできるが、蒸留精製したラセミアミノペンタンニトリルも使用できる。

光学分割の方法は特に限定されないが、たとえば、ラセミアミノペンタンニトリルと光学活性カルボン酸を溶媒中で混合し、ジアステレオマー塩を合成した後、該ジアステレオマー塩を析出させることにより光学分割することができる。光学活性カルボン酸としては、光学活性アミノ酸およびその誘導体または光学活性酒石酸およびその誘導体を使用できる。光学活性アミノ酸およびその誘導体としては、光学活性フェニルグリシンやフェニアラニン等の光学活性芳香族アミノ酸のN-ベンゼンスルホニル誘導体、N-トルエンスルホニル誘導体、N-ベンジルオキシカルボニル誘導体など、光学活性グルタミン酸や光学活性アスパラギン酸等の光学活性酸性アミノ酸が好ましく使用される。また、光学活性酒石酸およびその誘導体としては、光学活性酒石酸、光学活性酒石酸のO, O'-ジベンゾイル誘導体、O, O'-ジトルオイル誘導体、O, O'-ジアニソイル誘導体、O, O'-ジプロピオニル誘導体、O, O'-トルエンスルホニル誘導体等の光学活性酒石酸誘導体、あるいはこれら光学活性酒石酸誘導体のジメチルアミド誘導体、p-クロロアニリド誘導体、2, 4-ジクロロアニリド誘導体、4-ニトロアニリド誘導体が好ましく使用される。特に好ましい光学活性カルボン酸は、光学活性N-ベンゼンスルホニルフェニアラニン、光学活性N-トルエンスルホニルフェニアラニン、光学活性N-ベンゼンスルホニルグルタミン酸、光学活性N-トルエンスルホニルグルタミン酸、光学活性N-ベンゼンスルホニルアスパラギン酸、光学活性N-トルエンスルホニルアスパラギン酸、光学活性酒石酸、光学活性O, O'-ジベンゾイル酒石酸、光学活性O, O'-ジトルオイル酒石酸、光学活性O, O'-ジアニソイル酒石酸、光学活性酒石酸p-クロロアニリド、光学活性酒石酸2, 4-ジクロロアニリドである。

【0015】

【実施例】

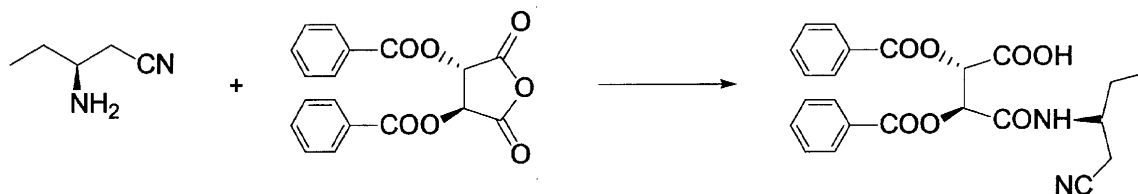
以下、実施例により本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれに限定するものではない。

【0016】

光学純度は、下式に示すように、アミノペンタンニトリルを光学活性酒石酸アミドに変換した後、ODSカラムを装着したHPLCで分析した。

【0017】

【化1】



【0018】

化学純度はサーモン1000 + KOH (和光純薬工業製) を液層とするパッキドカラムを装着したGCで分析した。

【0019】

実施例1

100mlのオートクレーブに、光学活性3-アミノペンタンニトリル(光学純度97.2% ee)の10gと濃アンモニア水40gを仕込み、110で10時間反応させた。反応終了後、冷却してから内容液を取り出して減圧濃縮し、濃縮液10.8g得た。GCで化学純度を分析したところ、90.5%であり、高沸点と推定される不純物が約7%検出された。得られた濃縮液を減圧蒸留し、97~99 / 3.3 kPaの留分としてラセ

10

20

30

40

50

ミ 3 - アミノペンタンニトリル 8.7 g 得た。回収率 87%、光学純度は 5.2% ee であった。

【0020】

攪拌機、ジムロート、温度計を装着した 100 ml の 3 口フラスコに、得られたラセミ 3 - アミノペンタンニトリル 8.9 g (0.09 モル)、N - ベンゼンスルホニル - L - フェニルアラニン 27.7 g (0.09 モル)、水 20 g、メタノール 80 g を仕込み、攪拌しながら 60 まで昇温して溶解させた。次いで攪拌しながら 40 まで冷却し、種晶を添加したのち、さらに室温まで冷却して晶析した。スラリーを濾過し、得られた結晶をメタノールで再結晶して 10.1 g のジアステレオマー塩の結晶を得た。ラセミ 3 - アミノペンタンニトリルからの収率は 27.5% であった。結晶に含まれている (S) - 3 -

10

【0021】

実施例 2

100 ml のオートクレーブに、光学活性 3 - アミノペンタンニトリル (光学純度 97.2% ee) の 10 g と濃アンモニア水 20 ml、およびラネーニッケル (川研製 NDT -60 展開品) 1 g を仕込み、100 で 10 時間反応した。冷却後、反応液を分析した結果、化学純度は 85.5% であり、2 量体と推定される不純物が約 23% 検出された。光学純度は 8.2% ee であった。

【0022】

比較例 1

実施例 2 に、水素を 500 kPa 仕込んでから昇温し、同様にして反応させてから反応液の組成を調べた結果、化学純度は 52% に低下しており、低沸分が 25%、高沸分が 20% 検出された。また、光学純度は 35% ee であった。

20

【0023】

実施例 3

50 ml のフラスコに光学活性 3 - アミノペンタンニトリル (光学純度 45.7% ee) 5 g、ジメチルスルホキシド 10 g、およびカリウムターシャリーブトキシド 2 g を仕込み、窒素シール下、120 で 20 時間反応させた。冷却後、反応液を分析したところ、化学純度は 82.6% であり、光学純度は 9.5% ee であった。

【0024】

比較例 2

攪拌機、ジムロート、温度計を装着した 200 ml の 3 口フラスコに、(R) - 3 - アミノペンタンニトリル 9.8 g (0.1 モル 光学純度 99.5% ee)、ベンズアルデヒド 11.7 g (0.11 モル)、トルエン 100 ml をディーン・スターク連続共沸脱水装置に仕込み、水が分液しなくなるまで加熱還流してシッフ塩基を合成した。ついで、トルエンを減圧濃縮し、濃縮液 5 g にカリウムターシャリーブトキシド 1 g を加え、90 で 5 時間加熱したところ、反応液が激しく着色し、シッフ塩基を加水分解しても 3 - アミノペンタンニトリルは殆ど回収されなかった。

30

【0025】

比較例 3

比較例 2 に於いて、カリウムターシャリーブトキシド添加液を 50 で 5 時間加熱し、シッフ塩基を加水分解しても 3 - アミノペンタンニトリルは殆ど回収されなかった。

40

【0026】

【発明の効果】

本発明によれば、ラセミアミノペンタンニトリルの光学分割で回収される不要の光学異性体を、容易にラセミ化する事ができる。製造したラセミアミノペンタンニトリルは光学活性アミノペンタンニトリル製造用原料として再使用する事ができる。

フロントページの続き

- (56)参考文献 特開平05-286919(JP,A)
特公昭41-012912(JP,B1)
特開昭53-149946(JP,A)
特開昭53-127434(JP,A)
特開平10-072410(JP,A)
特開平06-298715(JP,A)
特開平07-188120(JP,A)
特開平09-227467(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07C 253/30
C07C 255/24
C07B 55/00
C07B 57/00
C07B 61/00