

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4899385号
(P4899385)

(45) 発行日 平成24年3月21日 (2012. 3. 21)

(24) 登録日 平成24年1月13日 (2012. 1. 13)

(51) Int. Cl.

C O 7 D 305/06

(2006. 01)

F I

C O 7 D 305/06

請求項の数 5 (全 8 頁)

(21) 出願番号	特願2005-257335 (P2005-257335)	(73) 特許権者	000000206
(22) 出願日	平成17年9月6日 (2005. 9. 6)		宇部興産株式会社
(65) 公開番号	特開2007-70270 (P2007-70270A)		山口県宇部市大字小串1978番地の96
(43) 公開日	平成19年3月22日 (2007. 3. 22)	(74) 代理人	100100158
審査請求日	平成20年6月20日 (2008. 6. 20)		弁理士 鮫島 睦
		(74) 代理人	100068526
			弁理士 田村 恭生
		(74) 代理人	100156085
			弁理士 新免 勝利
		(72) 発明者	弘津 健二
			山口県宇部市大字小串1978番地の5
			宇部興産株式会社宇部研究所内
		(72) 発明者	村上 正
			山口県宇部市大字小串1978番地の5
			宇部興産株式会社宇部研究所内
			最終頁に続く

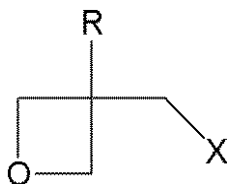
(54) 【発明の名称】 3-アミノメチルオキセタン化合物の製法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 (1) で表される原料オキセタン化合物とアンモニアを反応させて一般式 (2) で表される 3-アミノメチルオキセタン化合物を生成させる製法であって、アンモニアとしてアンモニア水を使用することを特徴とする、3-アミノメチルオキセタン化合物の製法。(式中、R は反応に関与しない置換基、X は脱離基を表す。)

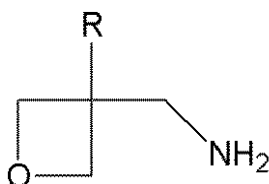
【化 1】



(1)

10

【化 2】



(2)

20

【請求項 2】

脱離基 X がハロゲン原子又は有機スルホニルオキシ基である、請求項 1 記載の 3-アミノメチルオキシタン化合物の製法。

【請求項 3】

脱離基 X が、塩素原子、臭素原子、メタンスルホニルオキシ基、又は、p-トルエンスルホニルオキシ基である、請求項 1 記載の 3-アミノメチルオキシタン化合物の製法。

【請求項 4】

R がアルキル基である、請求項 1 記載の 3-アミノメチルオキシタン化合物の製法。

【請求項 5】

反応温度が 50～120℃である、請求項 1～4 のいずれか 1 つに記載の 3-アミノメチルオキシタン化合物の製法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、3-置換-3-アミノメチルオキシタン等の 3-アミノメチルオキシタン化合物の新規な製法に関する。3-アミノメチルオキシタン化合物は、医薬、農薬、樹脂等の合成原料や中間体として有用な化合物である。

【背景技術】

【0002】

3-置換-3-アミノメチルオキシタン等の 3-アミノメチルオキシタン化合物を製造する方法としては、例えば、3-メチル-3-p-トルエンスルホニルオキシメチルオキシタンとフタルイミドカリウム塩から得られる 3-メチル-3-フタルイミドメチルオキシタンを過剰のヒドラジンと反応させた後、過剰のヒドラジンをラネーネッケルで分解することにより、3-メチル-3-アミノメチルオキシタンを収率 81%（フタルイミド体基準）で得る方法が知られている（非特許文献 1 及び 2）。また、3-フェニル-3-フタルイミドメチルオキシタンから同様にして 3-フェニル-3-アミノメチルオキシタンを得る方法も知られている（非特許文献 3）。

【0003】

しかしながら、これらの方法は、過剰のヒドラジンを分解するためにその分解工程を必要とするのみならず、フタルイミド化及びヒドラジン分解の工程では特別の反応試剤や触媒を必要とするなど、工業的な製法としてはプロセス的にも経済的にも不利なものであった。更に、後者の方法では収率（フタルイミド体基準）も 54%と低かった。

【非特許文献 1】Chem. Commun., 43 (1998)

【非特許文献 2】J. Org. Chem., 65, 2253 (2000)

【非特許文献 3】Tetrahedron, 58, 7065 (2002)

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

本発明は、前記問題を解決して、3-置換-3-アミノメチルオキシタン等の 3-アミノメチルオキシタン化合物の工業的に好適な製法を提供することを課題とする。即ち、本発明は、一般的な反応試剤を使用して簡便な方法により、3-アミノメチルオキシタン化合物を高収率で得ることができる、プロセス的及び経済的に有利な 3-アミノメチルオキシタン化合物の製法を提供することを課題とする。

【課題を解決するための手段】

【0005】

本発明の課題は、一般式（1）で表される原料オキシタン化合物とアンモニアを反応させて一般式（2）で表される 3-アミノメチルオキシタン化合物を生成させることを特徴とする、3-アミノメチルオキシタン化合物の製法により解決される。但し、式中、R は反応に関与しない置換基、X は脱離基を表す。

10

20

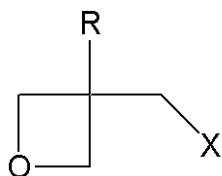
30

40

50

【0006】

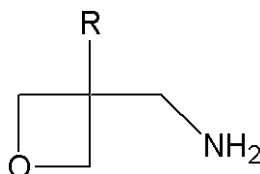
【化1】



(1)

【0007】

【化2】



(2)

10

【0008】

前記発明においては、脱離基Xは、ハロゲン原子又は有機スルホニルオキシ基であることが好ましく、塩素原子、臭素原子、メタンスルホニルオキシ基、又は、p-トルエンスルホニルオキシ基であることが更に好ましい。また、Rはアルキル基であることが好ましい。更に、前記発明においては、アンモニアとしてアンモニア水を使用することが好ましい。

20

【発明の効果】

【0009】

本発明により、前記問題を解決して、3-置換-3-アミノメチルオキシタン等の3-アミノメチルオキシタン化合物の工業的に好適な製法を提供することができる。即ち、本発明の3-アミノメチルオキシタン化合物の製法は、プロセス的及び経済的に有利なものであり、一般的な反応試剤を使用して簡便な方法により3-置換-3-アミノメチルオキシタン等の3-アミノメチルオキシタン化合物を高収率で得ることができる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0010】

以下、本発明について詳細に説明する。

30

一般式(1)で表される原料オキシタン化合物において、Rは反応に関与しない置換基であり、例えば、アルキル基(好ましくは炭素数1~10;メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基等)、アラルキル基(好ましくは炭素数7~10;ベンジル基、フェネチル基、フェニルプロピル基等)、アリール基(好ましくは炭素数6~12;フェニル基、トリル基、キシリル基、ナフチル基、アントリル基等)、アルコキシル基(好ましくは炭素数1~10;メトキシ基、エトキシ基等)、アミノ基、ニトロ基、カルボキシル基、シアノ基などが挙げられる。その中では、アルキル基、アラルキル基、アリール基が好ましいが、アルキル基が更に好ましく、メチル基、エチル基が特に好ましい。なお、これらの置換基は各種異性体を含み、反応に関与しない限り、他の置換基(アルキル基、アラルキル基、アリール基、アルコキシル基、アミノ基、ニトロ基、カルボキシル基、シアノ基等)を有していてもよく、二重結合等の不飽和結合や、酸素、窒素、硫黄等のヘテロ原子を炭素鎖に含んでいてもよい。

40

【0011】

また、Xは脱離基であり、例えば、ハロゲン原子(塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等)、有機スルホニルオキシ基(メタンスルホニルオキシ基、エタンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基、ベンゼンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基等)が挙げられる。その中では、塩素原子、臭素原子、メタンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基が好ましく、特にメタンスルホニルオキシ基が好ましい。

【0012】

50

一般式(1)で表される原料オキセタン化合物として、例えば、3-メチル-3-メタンスルホニルオキシメチルオキセタン、3-エチル-3-メタンスルホニルオキシメチルオキセタン、3-メチル-3-p-トルエンスルホニルオキシメチルオキセタン、3-エチル-3-p-トルエンスルホニルオキシメチルオキセタン、3-クロロメチル-3-メチルオキセタン、3-クロロメチル-3-エチルオキセタン、3-ブロモメチル-3-メチルオキセタン、3-ブロモメチル-3-エチルオキセタンなどが具体的に挙げられる。

【0013】

一般式(1)で表される原料オキセタン化合物は公知の方法により合成することができる。例えば、3-エチル-3-メタンスルホニルオキシメチルオキセタンは、3-エチル-3-ヒドロキシメチルオキセタンとメタンスルホニルクロライドを反応させて得ることができ(本願参考例1参照)、3-メチル-3-p-トルエンスルホニルオキシメチルオキセタンは、3-メチル-3-ヒドロキシメチルオキセタンとp-トルエンスルホニルクロライドを反応させて得ることができる(本願参考例2参照)。また、3-クロロメチル-3-エチルオキセタンなども、3-エチル-3-メタンスルホニルオキシメチルオキセタンとトリエチルアミン塩酸塩から合成できる(本願参考例3参照)。

【0014】

アンモニアとしては、アンモニア水、液体アンモニア、アンモニアガスのいずれでも使用することができ、アンモニアを後述の溶媒に溶解したものであってもよい。この中では、一般的であって簡便に使用できることから、アンモニア水が好ましい。このとき、ガス中や溶液中のアンモニアの濃度は特に制限されないが、反応溶媒を使用する場合は溶媒使用量の範囲内で必要量のアンモニアが溶解されていればよく、例えば、アンモニア水であれば、28質量%アンモニア水が好ましい。アンモニアの使用量は、一般式(1)で表されるオキセタン化合物1モルに対して1~100モル、更には1.1~50モル、特に10~50モルの範囲であることが好ましい。なお、アンモニアとしてアンモニア水を使用する場合は、その水が後述の反応溶媒となるため、特に反応溶媒を添加する必要はなく、反応溶媒の使用量の範囲で必要量の水を添加する程度でよい。

【0015】

一般式(1)で表される原料オキセタン化合物とアンモニアとの反応において、反応温度は、0~200℃、更には5~180℃、特に50~120℃であることが好ましく、反応圧力は常圧又は加圧であることが好ましい。

【0016】

反応は、例えば、前記原料オキセタン化合物とアンモニアを混合して攪拌しながら反応させる等の方法によって行われる。このとき、必要に応じて反応溶媒を使用することができ、その使用量は、反応液の均一性や攪拌性により適宜調節されるが、前記原料オキセタン化合物1gに対して0~100g、更には0~50g、特に2~15gの範囲であることが好ましい。

【0017】

前記反応溶媒は反応を阻害しないものであればよく、水、アルコール類(メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、t-ブチルアルコール、メトキシエタノール、エトキシエタノール、ブトキシエタノール等)、ニトリル類(アセトニトリル、プロピオニトリル、ベンゾニトリル等)、アミド類(N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン等)、尿素類(N,N'-ジメチルイミダゾリジノン等)、スルホキシド類(ジメチルスルホキシド等)、スルホン類(スルホラン等)などが挙げられる。この中では、水、アルコール類(中でもメタノール)が好ましいが、水が特に好ましい。

【0018】

本発明の反応により、前記原料オキセタン化合物に対応して3-アミノメチル-3-メチル(又はエチル)オキセタン等の3-アミノメチルオキセタン化合物が生成するが、この生成物は、反応終了後、例えば、濾過、中和、抽出、濃縮、蒸留、カラムクロマトグラフィー等の一般的な方法によって単離精製される。

【実施例】

【0019】

次に、実施例を挙げて本発明を具体的に説明する。

【0020】

〔参考例1；3-エチル-3-メタンスルホニルオキシメチルオキシエタンの合成〕

攪拌装置、温度計及び滴下漏斗を備えた内容積2000mlのガラス製フラスコに、3-エチル-3-ヒドロキシメチルオキシエタン232.2g (2.0mol)、トリエチルアミン243.0g (2.4mol) 及びトルエン1000mlを加えた後、液温を5〜10℃に保ちながら、メタンスルホニルクロライド252.0g (2.2mol) をゆるやかに加えて、同温度で3時間、室温で3時間攪拌しながら反応させた。

10

【0021】

反応終了後、反応液の洗浄（水500ml×2回）、その水層の抽出操作（トルエン500ml）、全有機層（この有機層+先の有機層）の洗浄（飽和重曹水500ml及び飽和食塩水500ml）を行なった。次いで、得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥して濾過した後、濾液を減圧濃縮して溶媒を留去した。得られた残渣を真空乾燥して3-エチル-3-メタンスルホニルオキシメチルオキシエタン306.6gを得た。ガスクロマトグラフィー分析より、このものの純度は84.0質量%で、単離収率は78.9%であった。なお、洗浄溶媒及び抽出溶媒は上記括弧内のものを使用した。

【0022】

生成物の物性値は以下の通りであった。

20

(a) CI-MS (m/e) : 195 (M+1)

(b) $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ (ppm)) : 0.94 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$)、1.81 (3H, q, $J=7.3\text{ Hz}$)、3.07 (3H, s)、4.42~4.48 (4H, m)

【0023】

〔参考例2；3-メチル-3-p-トルエンスルホニルオキシメチルオキシエタンの合成〕

攪拌装置、温度計、滴下漏斗及び還流冷却器を備えた内容積500mlのガラス製フラスコに、3-メチル-3-ヒドロキシメチルオキシエタン51.0g (0.5mol)、トルエン300ml及びp-トルエンスルホニルクロライド114.4g (0.60mol) を加えた後、攪拌しながら0℃まで冷却した。次いで、ピリジン51.4g (0.65mol) を同温度で滴下して、同温度で4時間、50℃で5時間反応させた。

30

【0024】

反応終了後、反応液の濃縮、濃縮液の抽出処理（酢酸エチル200ml+水200ml）、その水層の抽出処理（酢酸エチル200ml）、全有機層（この有機層+先の有機）の洗浄（水100ml）を行なった。次いで、得られた有機層を濃縮してヘプタン200mlを加えた後、析出した白色結晶を濾取して乾燥し、3-メチル-3-p-トルエンスルホニルオキシメチルオキシエタン70.2gを得た（収率54.8%）。

【0025】

生成物の物性値は以下の通りであった

40

(a) CI-MS (m/e) : 257 (M+1)

(b) $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ (ppm)) : 1.30 (3H, s)、2.46 (3H, s)、4.11 (2H, s)、4.30~4.38 (4H, m)、7.35~7.39 (2H, m)、7.79~7.82 (2H, m)

【0026】

〔参考例3；3-クロロメチル-3-エチルオキシエタンの合成〕

攪拌装置、温度計、滴下漏斗及び還流冷却器を備えた内容積1000mlのガラス製フラスコに、3-エチル-3-ヒドロキシメチルオキシエタン58.0g (0.5mol)、アセトニトリル300ml及びトリエチルアミン61.0g (0.61mol) を加えた後、攪拌しながら0℃まで冷却した。次いで、メタンスルホニルクロライド63g (0.55mol) を同温度で滴下して3時間反応させた後、室温まで昇温してメタノール20

50

0 ml を加え、50℃で5時間攪拌した。

【0027】

反応終了後、反応液の濃縮、濃縮液の抽出処理（酢酸エチル200ml＋水100ml）、その水層の抽出処理（酢酸エチル100ml）、全有機層（この有機層＋先の有機層）の洗浄（水100ml）を行なった。次いで、得られた有機層を濃縮し、この濃縮液105.7gに塩化リチウム23.2g（0.545mol）とメタノール200mlを加えて室温で5時間攪拌した後、60℃で6時間反応させた。

【0028】

反応終了後、反応液の冷却及び濾過、濾液の濃縮、濃縮液の抽出処理（酢酸エチル200ml＋水100ml）、その水層の抽出処理（酢酸エチル100ml）、全有機層（この有機層＋先の有機層）の洗浄（水100ml）を行なった。次いで、得られた有機層を濃縮した後、蒸留（3.5kPa、79～80℃）により、3-クロロメチル-3-エチルオキセタン44.2gを得た（収率65.4%）。ガスクロマトグラフィー分析より、このものの純度は面積百分率で99.6%であった。

【0029】

生成物の物性値は以下の通りであった。

(a) CI-MS (m/e) : 135 (M+1)

(b) ¹H-NMR (CDCl₃, δ (ppm)) : 0.90 (3H, t, J=7.4Hz)、1.85 (2H, q, J=7.4Hz)、3.79 (2H, s)、4.42 (4H, s)

【0030】

〔参考例4；3-ブロモメチル-3-エチルオキセタンの合成〕

塩化リチウムを臭化リチウム-水和物57.1（0.545mol）に代え、反応終了後の蒸留条件を2.0kPa／75～80℃に変えた以外は、参考例3と同様に反応と生成物の単離生成を行なって、3-ブロモメチル-3-エチルオキセタン65.1gを得た（収率72.0%）。ガスクロマトグラフィー分析より、このものの純度は面積百分率で99.0%であった。

【0031】

生成物の物性値は以下の通りであった。

(a) CI-MS (m/e) : 180 (M+1)、183 (M+1)

(b) ¹H-NMR (CDCl₃, δ (ppm)) : 0.88 (3H, t, J=7.6Hz)、1.87 (2H, q, J=7.6Hz)、3.69 (2H, s)、4.40 (4H, m)

【0032】

〔実施例1；3-アミノメチル-3-エチルオキセタンの製造〕

攪拌装置、温度計及び圧力ゲージを備えた内容積1000mlの耐圧反応器に、参考例1で得られた3-エチル-3-メタンスルホニルオキシメチルオキセタン89.0g（385mmol）と28質量%アンモニア水703g（11.55mol）を加え、攪拌しながら80～90℃で6時間反応させた。

【0033】

反応終了後、反応液を室温まで冷却し、50質量%の水酸化ナトリウム水溶液30.8g（385mmol）と塩化ナトリウム135gを加えて30分間攪拌した。反応液をガスクロマトグラフィーにより分析したところ、3-アミノメチル-3-エチルオキセタン41.1gが生成していた（収率93%）。次いで、反応液の抽出処理（2-ブタノール300ml×3回）及び有機層の減圧濃縮を行なって得られた残渣にテトラエチレンペンタミン15gを加えた後、蒸留（200～400kPa、75～85℃）により、3-アミノメチル-3-エチルオキセタン34.8gを得た（単離収率78%）。ガスクロマトグラフィー分析より、このものの純度は面積百分率で99%であった。

【0034】

生成物の物性値は以下の通りであった。

(a) CI-MS (m/e) : 116 (M+1)

(b) $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ (ppm)) : 0.89 (3H, t, $J=7.6\text{ Hz}$)、1.30 (1H, brs)、1.71 (2H, q, $J=7.6\text{ Hz}$)、2.93 (2H, s)、4.39 (4H, s)

【0035】

〔実施例2；3-アミノメチル-3-エチルオキシエタンの製造〕

攪拌装置、温度計及び圧力ゲージを備えた内容積50mlの耐圧反応器に、3-エチル-3-メタンスルホニルオキシメチルオキシエタン1.0g (5.15mmol)と28質量%アンモニア水9.4g (155mmol)を加え、攪拌しながら60~70℃で6時間反応させた。反応終了後、室温まで冷却して反応液をガスクロマトグラフィーで分析したところ、3-アミノメチル-3-エチルオキシエタン540mgが生成していた(収率92%)。

10

【0036】

〔実施例3；3-アミノメチル-3-メチルオキシエタンの製造〕

実施例2と同様の反応器に、参考例2で得られた3-メチル-3-パートルエンスルホニルオキシメチルオキシエタン5.12g (20.0mmol)と28質量%アンモニア水36.5g (600mmol)を加え、攪拌しながら100~110℃で12時間反応させた。反応終了後、室温まで冷却して反応液をガスクロマトグラフィーで分析したところ、3-アミノメチル-3-メチルオキシエタン1.72gが生成していた(収率85%)。

【0037】

20

生成物の物性値は以下の通りであった。

(a) CI-MS (m/e) : 102 (M+1)

(b) $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ (ppm)) : 1.28 (3H, s)、1.30~1.60 (1H, brs)、2.89 (2H, s)、4.38 (2H, d, $J=5.9\text{ Hz}$)、4.44 (2H, d, $J=5.9\text{ Hz}$)

【0038】

〔実施例4；3-アミノメチル-3-エチルオキシエタンの製造〕

実施例2と同様の反応器に、参考例3で得られた3-クロロメチル-3-エチルオキシエタン1.35g (10.0mmol)と28質量%アンモニア水18.2g (300mmol)を加え、攪拌しながら100~110℃で6時間反応させた。反応終了後、室温まで冷却して反応液をガスクロマトグラフィーで分析したところ、3-アミノメチル-3-エチルオキシエタン1.0gが生成していた(収率87%)。

30

【0039】

〔実施例5；3-アミノメチル-3-エチルオキシエタンの製造〕

実施例2と同様の反応器に、参考例4で得られた3-ブロモメチル-3-エチルオキシエタン1.81g (10.0mmol)と28質量%アンモニア水18.2g (300mmol)を加え、攪拌しながら100~110℃で6時間反応させた。反応終了後、室温まで冷却して反応液をガスクロマトグラフィーで分析したところ、3-アミノメチル-3-エチルオキシエタン1.03gが生成していた(収率89%)。

【産業上の利用可能性】

40

【0040】

本発明により、3-アミノメチル-3-メチル(又はエチル)オキシエタン等の3-アミノメチルオキシエタン化合物を工業的に好適な製法によって高収率で製造できる。このような3-アミノメチルオキシエタン化合物は、医薬、農薬、樹脂等の合成原料や中間体として有用な化合物である。

フロントページの続き

(72)発明者 敷田 庄司

山口県宇部市大字小串1978番地の5 宇部興産株式会社宇部研究所内

審査官 早川 裕之

(56)参考文献 英国特許出願公開第01169027 (GB, A)

特開昭62-246564 (JP, A)

特開昭61-069784 (JP, A)

Chem. Commun., 1998年, 43-44

J. Org. Chem., 2000年, 65, 2253-2256

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 305/06

CAPLUS (STN)

CASREACT (STN)

REGISTRY (STN)