

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5111782号
(P5111782)

(45) 発行日 平成25年1月9日(2013.1.9)

(24) 登録日 平成24年10月19日(2012.10.19)

(51) Int.Cl. F 1
C O 7 D 233/56 (2006.01) C O 7 D 233/56

請求項の数 2 (全 7 頁)

(21) 出願番号	特願2006-135219 (P2006-135219)	(73) 特許権者	000004101 日本合成化学工業株式会社 大阪府大阪市北区小松原町2番4号
(22) 出願日	平成18年5月15日(2006.5.15)	(74) 代理人	100123928 弁理士 井▲崎▼ 愛佳
(65) 公開番号	特開2007-302641 (P2007-302641A)	(74) 代理人	100079382 弁理士 西藤 征彦
(43) 公開日	平成19年11月22日(2007.11.22)	(72) 発明者	中島 貴弘 大阪府大阪市北区大淀中一丁目1番88号 日本合成化学工業株式会社内
審査請求日	平成21年3月25日(2009.3.25)	(72) 発明者	井口 正信 大阪府大阪市北区大淀中一丁目1番88号 日本合成化学工業株式会社内
		審査官	磯部 洋一郎

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 1, 2-二置換イミダゾールの製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

アンモニア、炭素数1～20のアルキル基含有1級アミン、脂肪族アルデヒドおよびグリオキザールを反応させて1, 2-二置換イミダゾールを製造する方法において、アンモニアおよび炭素数1～20のアルキル基含有1級アミンを含有する敷液に、前記脂肪族アルデヒドの一部を添加して一段目の反応を行った後、次いで、一段目の反応工程における反応温度より10～50 高く設定して前記反応系に、残りの脂肪族アルデヒドおよびグリオキザールを添加して二段目の反応を行うことを特徴とする1, 2-二置換イミダゾールの製造方法。

【請求項2】

1位置換, 2位無置換-イミダゾールの含有量が、1, 2-二置換イミダゾールに対して、2重量%以下である請求項1記載の1, 2-二置換イミダゾールの製造方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、1, 2-二置換イミダゾールの製造方法であって、詳しくは副生成物である1位置換, 2位無置換-イミダゾールの生成を抑制することができ、効率的に1, 2-二置換イミダゾールを得ることができる製造方法に関するものである。

【背景技術】

【0002】

10

20

ジアルキルイミダゾール、例えば、1, 2 - 二置換イミダゾールは、医薬品の中間体として、または各種樹脂の触媒用や染料中間体等、各種有機薬品分野においてその有用性が期待される化合物である。上記1, 2 - 二置換イミダゾールは、例えば、アンモニアと、第一級アミンと、アルデヒド化合物と、グリオキザールを反応させることにより製造することが知られている（例えば、特許文献1参照。）。

【0003】

上記製造方法では、目的の1, 2 - 二置換イミダゾール以外に、イミダゾール、1位置換, 2位無置換 - イミダゾールや1位無置換, 2位置換 - イミダゾール等の副生成物が生成されるため、通常、これら副生成物を含む粗ジアルキルイミダゾールを蒸留等により除去し、1, 2 - 二置換イミダゾールを精製し得ることが行われている。

10

【特許文献1】特開昭62 - 164672号公報

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

しかしながら、上記副生成物のなかでも、1位置換, 2位無置換 - イミダゾールは1, 2 - 二置換イミダゾールと沸点が近似しており、通常の蒸留工程ではこれを効果的に除去することが困難であることから、副生成物のなかでも上記1位置換, 2位無置換 - イミダゾールの副生を抑制して、この含有量の少ないものをいかにして製造するかが課題となっている。

【0005】

20

本発明は、このような事情に鑑みなされたもので、副生成物のなかでも、1位置換, 2位無置換 - イミダゾールの生成を抑制することのできる1, 2 - 二置換イミダゾールの製造方法の提供をその目的とする。

【課題を解決するための手段】

【0006】

上記の目的を達成するため、本発明は、アンモニア、炭素数1 ~ 20のアルキル基含有1級アミン、脂肪族アルデヒドおよびグリオキザールを反応させて1, 2 - 二置換イミダゾールを製造する方法において、アンモニアおよび炭素数1 ~ 20のアルキル基含有1級アミンを含有する敷液に、前記脂肪族アルデヒドの一部を添加して一段目の反応を行った後、次いで、一段目の反応工程における反応温度より10 ~ 50 高く設定して前記反応系に、残りの脂肪族アルデヒドおよびグリオキザールを添加して二段目の反応を行う1, 2 - 二置換イミダゾールの製造方法を要旨とする。

30

【0007】

すなわち、本発明者らは、1, 2 - 二置換イミダゾールの製造時に、沸点の近似した1位置換, 2位無置換 - イミダゾールの副生を抑制することのできる方法を突き止めるべく研究を重ねた。その結果、1, 2 - 二置換イミダゾールの製造に際して、まず、アンモニアと炭素数1 ~ 20のアルキル基含有1級アミンを敷液とし、これに、(1) 反応初期において、グリオキザールの不存在下で脂肪族アルデヒドとの反応を行い、次いで上記温度よりも10 ~ 50、好ましくは20 ~ 40 高くまで昇温して反応を行うことにより、反応を完結させることにより、副生成物のなかでも上記1位置換, 2位無置換 - イミダゾールの副生を効果的に抑制することができ、高収率で1, 2 - 二置換イミダゾールが製造できることを見出し、本発明に到達した。

40

【発明の効果】

【0008】

このように、本発明は、アンモニアおよび炭素数1 ~ 20のアルキル基含有1級アミンを含有してなる敷液に、脂肪族アルデヒドおよびグリオキザールを添加して反応させることにより1, 2 - 二置換イミダゾールを製造する方法であり、(1) 上記アンモニアおよび炭素数1 ~ 20のアルキル基含有1級アミンを含有する敷液に、上記脂肪族アルデヒドの一部を添加して一段目の反応を行った後、次いで、上記反応系に、残りの脂肪族アルデヒドおよびグリオキザールを添加して二段目の反応を行うことにより、1, 2 - 二置換イ

50

ミダゾールを製造する方法である。このような製造方法により、従来から蒸留による除去が困難であった、1, 2 - 二置換イミダゾールと沸点の近似した1位置換, 2位無置換 - イミダゾールの副生を抑制することが可能となり、後の蒸留等を経由した精製により高純度の1, 2 - 二置換イミダゾールを得ることができる。

【0009】

そして、上記製造方法において、(1)一段目の反応において、添加する脂肪族アルデヒドの一部のみを添加する製造方法のため、1位置換, 2位無置換 - イミダゾールの副生がより一層抑制されるため好ましい。

【0010】

また、上記(1)の製造方法においても、二段目の反応工程における反応温度を、一段目の反応工程における反応温度より10~50 高く設定するため、中間体の分解が抑制され、粗イミダゾールの収率が高くなる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0011】

本発明の1, 2 - 二置換イミダゾールの製法においては、アンモニアと、炭素数1~20のアルキル基含有1級アミンと、脂肪族アルデヒドと、グリオキザールとが用いられる。上記アンモニア、炭素数1~20のアルキル基含有1級アミン、脂肪族アルデヒドおよびグリオキザールは、通常、それぞれ水溶液として反応に供される。具体的には、上記アンモニアとしては5~30重量%のアンモニア水溶液が、上記炭素数1~20のアルキル基含有1級アミンとしては30~50重量%の水溶液が、脂肪族アルデヒドとしては30~90重量%の水溶液が、グリオキザールは40重量%程度の水溶液が、それぞれ好ましく用いられる。

【0012】

上記炭素数1~20のアルキル基含有1級アミンとしては、例えば、メチルアミン、エチルアミン、n-プロピルアミン、n-ブチルアミン、オクチルアミン、ドデシルアミン、シクロヘキシルアミン等の炭素数1~20、好ましくは1~10のアルキル基を有するアルキル基含有アミンがあげられる。これらは単独でもしくは2種以上併せて用いられる。

【0013】

上記脂肪族アルデヒドとしては、例えば、アセトアルデヒド、プロピオンアルデヒド、n-ブチルアルデヒド、イソブチルアルデヒド、バレルアルデヒド、イソバレルアルデヒド、シクロヘキサンカルボキシアリド等の脂肪族アルデヒドがあげられる。そして、上記アセトアルデヒドは前述のように水溶液として供され、なかでも、工業的な取り扱い易さの点から、アセトアルデヒドは60~90重量%の水溶液として供される。

【0014】

本発明では、1, 2 - 二置換イミダゾールは、つぎのようにして製造する。まず、アンモニアと炭素数1~20のアルキル基含有1級アミンを含有してなる敷液を調製し、(1)これに脂肪族アルデヒドを単独で添加して反応させる(一段目の反応工程)。ついで、残りの脂肪族アルデヒドおよびグリオキザールを添加して反応させる(二段目の反応工程)ことにより1, 2 - 二置換イミダゾールを製造する。なお、本発明において、上記敷液とは、当初から反応容器内に準備されている反応溶液のことをいい、通常、水溶液として供される。

【0015】

本発明の1, 2 - 二置換イミダゾールの製法において用いられる反応媒体としては、特に限定するものではなく、通常、水が用いられ、必要に応じてメタノール, エタノール, プロパノール等の水と相溶性を有する有機溶媒を適宜併用しても差し支えない。

【0016】

上記アンモニアと炭素数1~20のアルキル基含有1級アミンを含有してなる敷液(水溶液)における両者の割合は、略等モルに設定することで充分であるが、より生成率が高くなる点で炭素数1~20のアルキル基含有1級アミンを5倍モル程度まで過剰に用いる

10

20

30

40

50

ことも好ましい。そして、敷液（水溶液）全体の濃度は、15～40重量%、特に30～40重量%の範囲に設定することが好ましい。

【0017】

上記製造工程のなかの、一段目の反応工程は、敷液に、(1) 脂肪族アルデヒドを単独で添加し反応させ中間体を作製する工程である。なかでも、この一段目の反応工程において、グリオキザールとアンモニアのみで無置換イミダゾールが生成してしまうという点から、敷液に、(1) 脂肪族アルデヒドを単独で添加する方法を採ることが特に好ましい。

【0018】

そして、上記一段目の反応工程における、脂肪族アルデヒドの添加量は、(1) 脂肪族アルデヒドを単独で添加する方法では、全脂肪族アルデヒドの添加量のうち、1～50モル%となるように設定することが好ましい。特に好ましくは10～35モル%である。

10

【0019】

本発明の上記製造工程における反応条件としては、まず、一段目の反応工程が、敷液に、(1) 脂肪族アルデヒドを単独で添加する工程を採る場合、一段目の反応工程の温度条件より二段目の反応工程の温度条件を10～50 高く設定する必要がある。特に20～40 高く設定することが好ましい。具体的には、一段目の反応工程における温度条件を0～50、特に10～30 の範囲に設定し、二段目の反応工程における温度条件を40～70、特に40～60 の範囲に設定することが好ましい。このような温度条件に設定することにより、一段目で生成する中間体の分解を防ぎ、1位置換、2位無置換 - イミダゾールの生成を抑制する効果が発揮できる傾向がみられ、さらに二段目の反応

20

【0020】

そして、上記各化合物の添加方法としては、一括方式、分割方式、滴下方式等の方法があげられるが、なかでも滴下方式であることが好ましい。上記滴下方式による添加方法では、一段目の反応工程において、(1) 敷液に脂肪族アルデヒドの水溶液を単独で滴下にて添加する際の滴下速度は、適宜に設定されるが、例えば、一段目の反応工程での反応による発熱を考慮し、前述の温度条件の範囲内を維持することのできる滴下速度に設定することが好ましい。したがって、(1) 敷液に脂肪族アルデヒドの水溶液を単独で添加して仕込み反応させる時間としては、具体的には、10分～2時間、特に10分～1時間に

30

【0021】

さらに、上記二段目の反応工程における、残りの脂肪族アルデヒドの水溶液およびグリオキザールの水溶液を滴下にして添加する際の滴下速度に関しても、上記一段目の反応工程と同様、二段目の反応工程での反応による発熱を考慮し、前述の温度条件の範囲内を維持することのできる滴下速度に設定することが好ましい。したがって、上記一段目の反応工程後に残りの脂肪族アルデヒドの水溶液およびグリオキザールの水溶液を添加して仕込み反応させる時間としては、具体的には、1～8時間、特に3～6時間に設定することが好ましい。

【0022】

40

本発明の1, 2 - 二置換イミダゾールの製造方法における、各配合成分の総仕込み割合は、モル比で、脂肪族アルデヒド / アンモニア / 炭素数1～20のアルキル基含有1級アミン / グリオキザール = 1.1～1.5 / 0.8～1.2 / 0.8～3.0 / 0.8～1.2の範囲となるように設定することが好ましく、特に好ましくは脂肪族アルデヒド / アンモニア / 炭素数1～20のアルキル基含有1級アミン / グリオキザール = 1.2～1.4 / 0.9～1.1 / 0.9～2.0 / 0.9～1.1の範囲である。すなわち、このような範囲に各配合成分の総仕込み割合を設定することにより、1, 2 - 二置換イミダゾールの選択性を向上することができる。

【0023】

本発明の1, 2 - 二置換イミダゾールの製造方法により得られる反応生成物には、目的

50

の1, 2 - 二置換イミダゾールとともに、イミダゾール、1位無置換、2位置換 - イミダゾール、さらに少量の1位置換、2位無置換 - イミダゾール等の副生成物が副生し混在しているが、沸点の近似に起因して蒸留による除去が困難である上記1位置換、2位無置換 - イミダゾールの生成が抑制されて含有量の少ないものが得られることとなる。具体的には、上記1位置換、2位無置換 - イミダゾールの含有量が、目的とする1, 2 - 二置換イミダゾール量に対して2重量%以下であることが好ましい。

【0024】

このようにして得られた反応生成物を用い、従来公知の精製方法、例えば、蒸留、充填カラム処理、部分濃縮、再結晶等の方法に供して上記副生成物を除去することにより、高純度の1, 2 - 二置換イミダゾールを分離し得ることができる。

10

【0025】

以下、実施例をあげて本発明をさらに具体的に説明するが、本発明はその要旨を超えない限り以下の実施例に限定されるものではない。

なお、下記例中、「部」、「%」とあるのは、断りのない限り重量基準を意味する。

【実施例1】

【0026】

〔一段目の反応において、脂肪族アルデヒドのみを用いた例〕

40%メチルアミン水溶液77.8g(1mol)と、25%アンモニア水溶液68.0g(1mol)を投入した反応容器に、70%アセトアルデヒド水溶液12.6g(0.2mol)を20の温度条件下で加え、15分間反応させた(一段目の反応工程)。その後50に昇温した後で、70%アセトアルデヒド水溶液62.6g(1mol)と、40%グリオキザール水溶液145.0g(1mol)をライン混合しながら3時間かけて添加し、さらに2時間反応させることにより、反応混合物を得た。そして、上記反応混合物をガスクロマトグラフで定量した結果、1, 2 - ジメチルイミダゾールが87g(収率90%)含有されていた。それ以外に副生成物として、1 - メチルイミダゾールを0.82g(収率1.0%)含有していた。

20

【0027】

なお、上記定量・収率の測定には、ガスクロマトグラフを用い、詳細には、カラム:Agilent製「HP-WAX」0.53mm×30m×1.0μm、カラム温度:70から10/分で220まで昇温し、220で10分保持、注入口:220、検出器(水素炎イオン化検出器):250、キャリアーガス:ヘリウム20mL/分の条件にて、内部標準法にて測定した。

30

【実施例2】

【0028】

〔一段目の反応において、脂肪族アルデヒドのみを用いた例〕

40%メチルアミン水溶液77.8g(1mol)と、25%アンモニア水溶液68.0g(1mol)を投入した反応容器に、70%アセトアルデヒド水溶液31.5g(0.5mol)を20の温度条件で加え、15分間反応させた(一段目の反応工程)。その後、50に昇温した後、70%アセトアルデヒド水溶液62.6g(1mol)と、40%グリオキザール水溶液145.0g(1mol)をライン混合しながら3時間かけて添加し、さらに2時間反応させることにより、反応混合物を得た。そして、上記反応混合物をガスクロマトグラフで定量した結果、1, 2 - ジメチルイミダゾールが79g(収率82%)含有されていた。それ以外に副生成物として、1 - メチルイミダゾールを0.49g(収率0.6%)含有していた。

40

【0029】

なお、上記定量・収率の測定に用いたガスクロマトグラフの使用に関しては実施例1と同様である。

【0030】

〔比較例1〕

40%メチルアミン水溶液77.8g(1mol)と、25%アンモニア水溶液68.0g(1mol)を投入した反応容器に、70%アセトアルデヒド水溶液12.6g(0.2mol)を20の温度条件下で加え、15分間反応させた(一段目の反応工程)。その後50に昇温した後で、70%アセトアルデヒド水溶液62.6g(1mol)と、40%グリオキザール水溶液145.0g(1mol)をライン混合しながら3時間かけて添加し、さらに2時間反応させることにより、反応混合物を得た。そして、上記反応混合物をガスクロマトグラフで定量した結果、1, 2 - ジメチルイミダゾールが87g(収率90%)含有されていた。それ以外に副生成物として、1 - メチルイミダゾールを0.82g(収率1.0%)含有していた。

50

0 g (1 mol) を投入した反応容器を、50 に昇温した後に、70%アセトアルデヒド水溶液75.2 g (1.2 mol) と、40%グリオキサール水溶液145.0 g (1 mol) をライン混合しながら3時間かけて添加し、さらに2時間反応させることにより、反応混合物を得た。そして、上記反応混合物をガスクロマトグラフで定量した結果、1,2-ジメチルイミダゾールが84.6 g (収率85%) 含有されていた。それ以外に副生成物として、1-メチルイミダゾールを4.1 g (収率5%) 含有していた。

なお、上記においては、副生成物として1-メチルイミダゾールを多量に生成していたため、目的物である1,2-ジメチルイミダゾールとの分離が非常に困難となるものである。

【0031】

なお、上記定量・収率の測定に用いたガスクロマトグラフの使用に関しては実施例1と同様である。

【産業上の利用可能性】

【0032】

本発明は、例えば、医薬品中間体、染料の中間体、さらにはエポキシ樹脂やポリウレタン樹脂等の各種樹脂の触媒等に有用となる1,2-二置換イミダゾールを得るための製造方法である。

フロントページの続き

- (56)参考文献 特開昭62-164672(JP,A)
特開昭63-208578(JP,A)
特開2005-082570(JP,A)
特表2004-513941(JP,A)