

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3909094号
(P3909094)

(45) 発行日 平成19年4月25日(2007.4.25)

(24) 登録日 平成19年1月26日(2007.1.26)

(51) Int. Cl.

C O 7 C 229/46

(2006.01)

F I

C O 7 C 229/46

請求項の数 8 (全 10 頁)

(21) 出願番号	特願平7-79191	(73) 特許権者	501073862
(22) 出願日	平成7年4月4日(1995.4.4)		デグサ アクチエンゲゼルシャフト
(65) 公開番号	特開平7-278077		D e g u s s a A G
(43) 公開日	平成7年10月24日(1995.10.24)		ドイツ連邦共和国 デュッセルドルフ ベ
審査請求日	平成13年3月1日(2001.3.1)		ニクゼンプラッツ 1
(31) 優先権主張番号	P4411777.9		B e n n i g s e n p l a t z 1, D
(32) 優先日	平成6年4月6日(1994.4.6)		- 4 0 4 7 4 D u e s s e l d o r f,
(33) 優先権主張国	ドイツ(DE)		Germany
		(74) 代理人	100061815
			弁理士 矢野 敏雄
		(74) 代理人	100094798
			弁理士 山崎 利臣
		(74) 代理人	100099483
			弁理士 久野 琢也

最終頁に続く

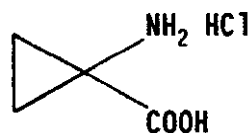
(54) 【発明の名称】 1-アミノシクロプロパンカルボン酸塩酸塩を製造する方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

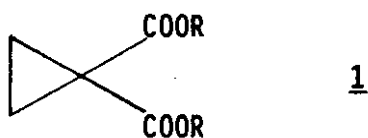
式：

【化 1】



の 1-アミノシクロプロパンカルボン酸塩酸塩をシクロプロパン-1, 1-ジカルボン酸ジエステルから製造する方法において、
式 1：

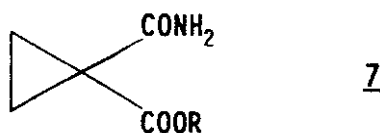
【化 2】



〔式中、Rは1～8個の炭素原子を有するアルキル基を表す〕のシクロプロパン-1, 1-ジカルボン酸ジエステルを中間生成物

式 7 :

【化 3】

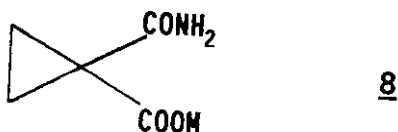


20

〔式中、Rは前記のものを表す〕の1-アミノカルボニルシクロプロパンカルボン酸エステルおよび

式 8 :

【化 4】



30

〔式中、Mはアルカリ金属またはアルカリ土金属を表す〕の1-アミノカルボニルシクロプロパンカルボン酸塩を介して転化させることを特徴とする1-アミノシクロプロパンカルボン酸塩酸塩を製造する方法。

【請求項 2】

式 1 のシクロプロパン-1, 1-ジカルボン酸ジエステルをアンモニアとアルコール中で式 7 の1-アミノカルボニルシクロプロパンカルボン酸エステルに転化させる請求項 1 記載の方法。

【請求項 3】

前記アルコールが1～8個の炭素原子を有する請求項 2 記載の方法。

【請求項 4】

該反応をアルカリ金属—またはアルカリ土金属アルコラートにより触媒する請求項 2 記載の方法。

【請求項 5】

式 7 の1-アミノカルボニルシクロプロパンカルボン酸エステルを等量のアルカリ金属水酸化物水溶液でケン化して式 8 の1-アミノカルボニルシクロプロパンカルボン酸のアルカリ塩にする請求項 2 記載の方法。

50

【請求項6】

引き続いての1-アミノカルボニルシクロプロパンカルボン酸のアルカリ塩の反応を連続的にまたは半連続的にアルカリ金属次亜塩素酸塩およびアルカリ金属水酸化物溶液からの混合物を用いて40～150℃で行う請求項5記載の方法。

【請求項7】

該反応生成物を塩酸でpH1～2に調整し該水溶液から1-アミノシクロプロパンカルボン酸塩酸塩を固形の形で単離する請求項6記載の方法。

【請求項8】

中間段階7、8および9を単離せずに、直接それぞれの次の段階に供給する請求項1記載の方法。

【発明の詳細な説明】

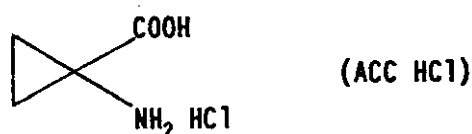
【0001】

【産業上の利用分野】

本発明は1-アミノシクロプロパンカルボン酸ヒドロフロリド

【0002】

【化5】

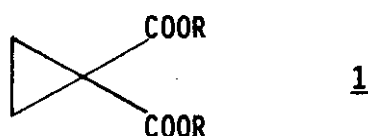


【0003】

を式1：

【0004】

【化6】



【0005】

のシクロプロパン-1, 1-ジカルボン酸ジエステルから製造する新規の方法に関する。

【0006】

【従来の技術】

容易にイオン交換体を使用することによりACC HClから取得できるアミノ酸1-アミノシクロプロパンカルボン酸(ACC)のためには、数多くの用途がある。例えばACCは、植物成長ホルモンであるエチレンを酵素触媒で発生させることにより、植物のための成長調整剤として使用される。その他ACCは殺細菌剤、殺真菌剤および殺虫剤の製造のための合成成分として使用される。従って、ACCを簡単な方式で良好な収率および高純度で製造することができる方法が求められている。

【0007】

式1の化合物は容易にマロン酸ジエステルおよび1, 2-ジブロモメタンないしは1, 2-ジクロロエタンから製造することができる。

【0008】

ソ連特許第1313851号明細書には、ジエステル1から出発し、次の反応工程図によ

10

20

30

40

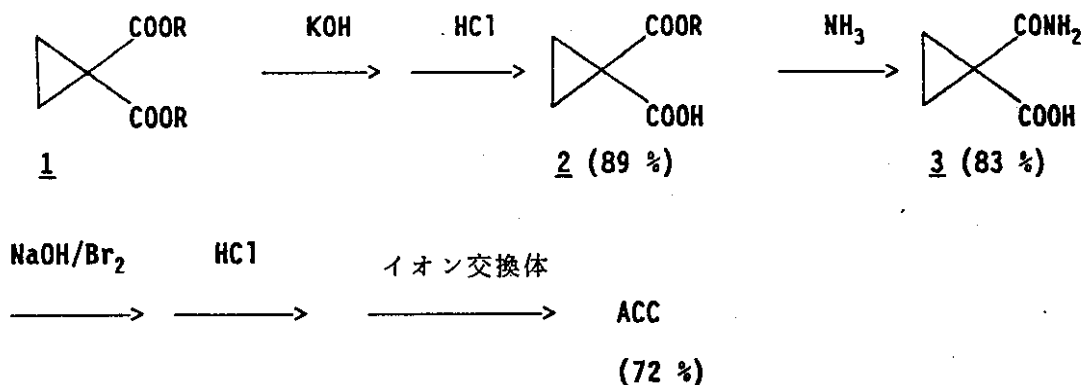
50

るACCの合成が記載されている：

【0009】

【化7】

反応工程図1



10

【0010】

しかし上記方法は極めて費用を要しかつ全収率は僅かである（約50%）。第1工程で1, 1-シクロプロパンカルボン酸モノエステル2に鹼化し、これを引き続いてアンモニアでモノアミド3に転化させる。次いでACCのナトリウム塩へのホフマン分解を行う。アミノ酸をイオン交換体を使用して取得する。

20

【0011】

この方法は数多くの欠点がある。第1にジエステル1のモノエステル2への鹼化は極めて費用がかかる。ジエステルを室温で2日間水酸化カリウムと共に攪拌し、次いで濃塩酸でpH1に調整する。それから該モノエステル2をエチルアセテートで抽出する。第2はアンモニアと反応させてモノアミド3にする前に該エチルアセテートを蒸留により除去しなければならない。また両者の反応工程における収率はそれぞれ89%および83%であるにすぎない。さらにこの方法の欠点は、後続のホフマン分解を不連続的に行うことである。このやり方では工業規模での大量バッチでは実現することができない、というのはホフマン分解の発熱を制御することができないからである。そのためには西ドイツ特許出願公告第3836917号明細書が参照される。

30

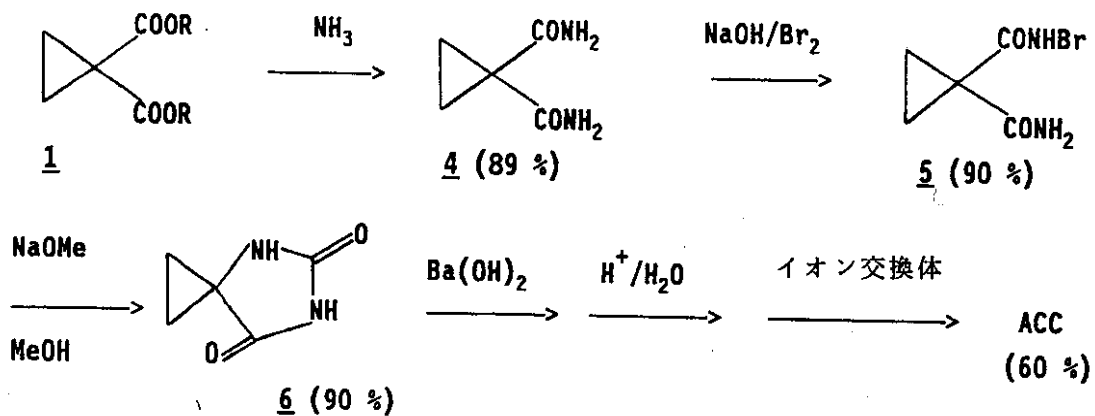
【0012】

さらに別の合成はT. A. Connors et al.、J. Chem. Soc. 2129 (1960)に基づき4工程を経てACCに至る方法である：

【0013】

【化8】

反応工程図 2



10

【0014】

この4工程の合成は費用がかかりかつ扱い難い中間生成物を通る。ビスアミド4は水に難溶性で、一方臭素含有生成物5は極めて不安定な化合物である。この合成の全収率は35%であるにすぎない。

【0015】

20

【発明が解決しようとする課題】

従って本発明の課題は、シクロプロパン-1, 1-ジカルボン酸ジエステルから出発し、少い段階でかつ良好な収率で生成物に至るACC HClの簡単な合成を完成させることであった。さらに中間生成物は安定でかつ取り扱いやすい化合物であるべきである。その上危険な工程であるホフマン分解は、反応の発熱を制御するため、連続的または半連続的に行うことができればならない。

【0016】

【課題を解決するための手段】

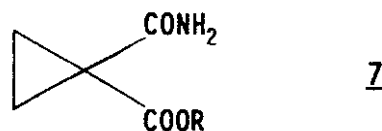
前記課題は本発明により、式1のシクロプロパン-1, 1-ジカルボン酸ジエステルを中間生成物

30

式7:

【0017】

【化9】



40

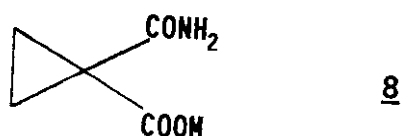
【0018】

[式中、Rは1～8個の炭素原子を有するアルキル基を表す]の1-アミノカルボニルシクロプロパンカルボン酸エステルおよび

式8:

【0019】

【化10】



【0020】

10

〔式中、Mはアルカリ金属またはアルカリ土金属を表す〕の1-アミノカルボニルシクロプロパンカルボン酸塩を介してACC HClに転化させることにより解決される。

【0021】

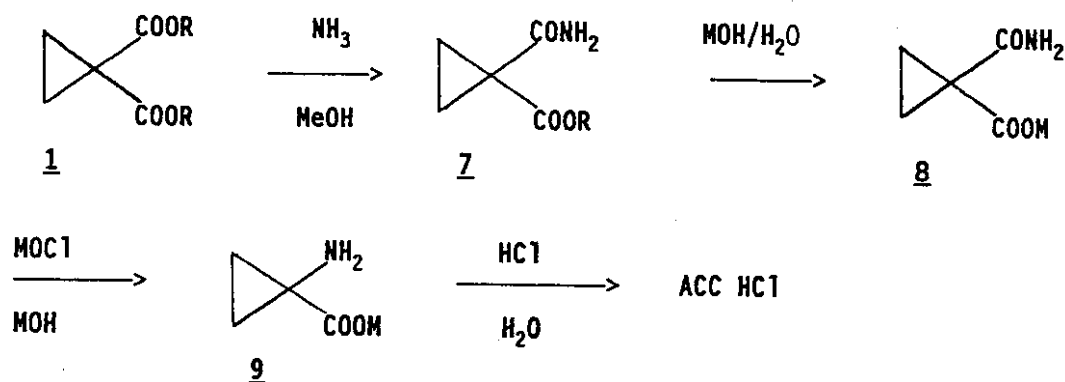
引き続いて塩8のACCのアルカリ金属ないしはアルカリ土金属塩へのホフマン分解を行い、これを塩酸塩を介して精製し、場合により遊離のアミノ酸に転化させることができる。したがって全反応の図式を反応工程図3により表すことができる：

【0022】

【化11】

反応工程図3

20



30

【0023】

驚くべきことに、第1の工程の収率は>90%であり、塩8への鹼化は実際に定量的に進行する。

【0024】

本方法の特別な利点は、中間段階7、8および9を単離する必要がなく、それぞれ後処理せずに直接次の工程に供給することができることである。

【0025】

有利にはジエステル1をアルコール中でアンモニアを使用してモノアミドエステル7に転化する。その際該アルコールは大部分は1~8個の炭素原子を有しジエステル1のエステルアルコールに相応する。適するアルコールは例えばメタノール、エタノール、イソプロパノール、ブタノールまたはヘキサノールである。

40

【0026】

本発明の特別な実施態様ではジエステル1のアミド化をアルカリ金属—またはアルカリ土金属アルコールにより触媒させる。アルカリ金属のための例は特にリチウム、ナトリウムおよびカリウム、アルカリ土金属の例はなかなずくカルシウムおよびバリウムである。

【0027】

ジエステル1のアルコール性溶液を10~120℃の温度でアンモニアと反応させると、モノアミドエステル7が>95%の収率で生じる。興味深いことに、触媒としてのアルコ

50

ラートが存在しなくても該ジエステル1のアミド化は行われる。

【0028】

有利には引き続いてモノアミドエステル7のアルコール性懸濁液に等量のアルカリ金属水酸化物水溶液を加える。この混合物を10～100℃の温度に加熱する、その際固形物は溶解する。同時にアルコールをこの混合物から留出させる。ケン化の収率は実際には定量的である。こうして塩8の均一な水溶液を得る。アルカリ金属水酸化物の高濃度の溶液を使用するときは、均一の溶液を得るためには、加水分解の後で水で希釈してもよい。

【0029】

塩8の水溶液は一般には直接にホフマン分解に使用する。その際有利には該溶液を連続的にまたは半連続的にアルカリ金属次亜塩素酸塩およびアルカリ金属水酸化物溶液からの混合物と40～150℃で標準圧力でまたは5バールまでの圧力で反応させる。その際、塩8に対して、多くは1～1.5等量のアルカリ金属次亜塩素酸塩および1.1～4等量のアルカリ金属水酸化物を使用する。その際適当なアルカリ金属は特にリチウム、ナトリウムおよびカリウムである。

10

【0030】

ホフマン分解のアルカリ性排出物は塩酸溶液でpH1～2に調整してもよい。引き続き該反応混合物を蒸発濃縮し、該ACC HClをアルコール、有利にはエタノールで、残留物から溶出せしめ、このようにして塩化ナトリウムを分離する。ACC HClのアルコール溶液を再び蒸発濃縮する。最終不純物は、例えば熱アセトンで洗い出すことができる。約80%の収率でACC HClに到達する。遊離のアミノ酸ACCは現状技術に基づき、例えばイオン交換剤を使用してACC HClから取得できる。

20

【0031】

本発明による方法を実際に行う際にはジエステル1のモノアミドエステル7へのアミド化は多くは、アルコール性溶液中のジエステル1をアンモニアと0～100℃、有利には20～60℃の温度および1～5バール、有利には1バールのNH₃圧力で反応させる形式で実施することができる。

【0032】

溶剤としてはアルコール、有利にはジエステル1のエステルアルコールを使用する。

【0033】

アミド化は、触媒としてアルカリ金属アルコラート1～40モル%を使用することにより促進することができる。またアルカリ土金属アルコラート、例えば、マグネシウムアルコラートも触媒として使用することができる。該アルコラートのアルコールは一般に1～8個の炭素原子を有し、その際有利には低分子アルコラートのアルコラートを使用する。

30

【0034】

さらに本発明による方法ではモノアミドエステル7をアルカリ金属水酸化物の1～40%水溶液で有利には25～50℃の温度でケン化して塩8にする、その際アミド官能基はケン化しない。該モノアミドエステル7のアルコール懸濁液に直接希釈した苛性ソーダ液を加え、引き続き該混合物からアルコールを留出させることができる。その際塩8の水溶液を得る。

【0035】

本発明による方法の利点は、塩8のホフマン分解を連続的に行うことができることである。塩8の水溶液を5～14%のアルカリ金属次亜塩素酸塩溶液および有利には10～50%のアルカリ金属水酸化物溶液の1.5～3等量からなる混合物と10～60℃の温度と一緒にし、引き続き、例えば反応管を通して有利には60～100℃の温度にする。

40

【0036】

アルカリ性反応生成物は塩酸でpH1～2に調整することができる。水を蒸発させることにより場合によりアミノ酸の塩酸塩およびアルカリ金属塩化物からなる混合物を得る。

【0037】

アルコールで抽出することによりACC HClのアルコール性溶液を取得し、これを再び濃縮する。最終不純物は、例えばアセトンで該生成物から洗浄することができる。AC

50

C H C l は多くは > 75 % の収率で純度 > 99 % で得られる。

【0038】

【実施例】

1) 1-アミノカルボニルシクロプロパンカルボン酸メチルエステルの製造
シクロプロパンジカルボン酸ジメチルエステル 1106 g (7 モル) のメタノール 700 ml 中の溶液に 20 °C で攪拌しながらアンモニア (20 l/h) を導入した。約 10 h の後 NH₃ 導入を終了し該反応混合物を 8 °C に冷却した。固形物を吸引濾過し、200 g の冷メタノールで洗浄した。該反応物を乾燥の後、1-アミノカルボニルシクロプロパンカルボン酸メチルエステル 926.2 g (92.5 %) (融点: 157 °C) を得た。

【0039】

2) 1-アミノカルボニルシクロプロパンカルボン酸の製造
シクロプロパン-1, 1-ジカルボン酸ジメチルエステル 1106 g (7 モル) のメタノール 700 ml 中の溶液に 20 °C で攪拌しながらアンモニア (20 l/h) を導入した。約 10 h の後 NH₃ 導入を終了した。

【0040】

該懸濁液に 20 % の苛性ソーダ液 1.4 l を加え、この混合物を 40 °C に加温した。真空中でメタノールを留去した。冷却の後濃塩酸 680 g を加え、その後で該生成物を沈澱させた。それを吸引濾過し、冷水で洗浄しかつ乾燥させた (融点: 182 °C)、収率: 813 g、90 %。

【0041】

1-アミノカルボニルシクロプロパンカルボン酸を A C C に分解すべきときは、塩酸による中和を行わない。そのときは 1-アミノカルボニルシクロプロパンカルボン酸ナトリウム塩の水溶液を直接次亜塩素酸ナトリウムおよび苛性ソーダ液と反応させる [3)、例 2、c 部を参照のこと]

3) 1-アミノカルボニルシクロプロパンカルボン酸のアルカリ塩を介する 1-アミノシクロプロパンカルボン酸塩酸塩 (A C C H C l) の製造

例 1

1-アミノカルボニルシクロプロパンカルボン酸メチルエステル 143 g (1 モル) を 7.4 % の苛性ソーダ液 540 g に加え、該懸濁液を攪拌しながら緩かに 40 °C に加温した。20 分の後該反応混合物は均一となり室温に冷却した。この溶液を次の工程のために用意して置いた (溶液 A)。(この反応で遊離したメタノールはこの溶液を次の工程に使用する前にまた留去してもよい。)

次の工程のために必要とする別の溶液を 12.3 % の次亜塩素酸ナトリウム溶液 756.6 g (1.25 モル) および 30 % の苛性ソーダ溶液 267 g (2 モル) から製造した (溶液 B)。

【0042】

溶液 A および B はそれぞれ室温で 1 h 以内に混合容器に圧送し、引き続いて 80 °C に調温してある管反応器を通過させた (滞留時間: 3.5 分)。均一な反応生成物は pH 値 11 であった。濃塩酸 400 ml (4 モル) の添加により混合物の pH 値を 1 に調整した。その後この酸性溶液を蒸発乾固させた。その際塔底温度は 60 °C を越えてはならない。今や A C C H C l をエタノール 4800 ml で残留分から溶出させ、塩化ナトリウムを濾過で分離した。同様にエタノール抽出物を蒸発乾固させ、その残留物を 200 g の熱アセトン中で攪拌し、引き続いて濾過した。濾過残留物を乾燥した後、A C C H C l (純度 98 %) 110 g (80 %) を得た。

【0043】

例 2

a) シクロプロパン-1, 1-ジカルボン酸ジメチルエステル 1106 g (7 モル) のメタノール 700 ml 中の溶液に室温で攪拌しながらアンモニア (20 l/h) を導入した。約 10 h の後 NH₃ 導入を終了した。

【0044】

10

20

30

40

50

b) この懸濁液に20%の苛性ソーダ溶液1.4 lを加え、その混合物を40℃に加熱した。真空でメタノールを留去した。その際溶液Aを得た。

【0045】

次の工程のため必要な別の溶液を12.3%の次亜塩素酸ナトリウム溶液756.6 g (1.25モル) および30%の苛性ソーダ溶液267 g (2モル) から製造した(溶液B)。

【0046】

c) 溶液AおよびBをそれぞれ20℃で1 h以内に混合容器に圧入し、引き続いて80℃に調温してある管反応器を通過させた(滞留時間約3.5分)。均一な反応生成物は1 lのpH値を有していた。濃塩酸400 ml (4モル)を加えることによりその混合物のpH値を1に調整した。その後、その酸性溶液を蒸発乾固した。その際塔底温度は60℃を越えてはならない。今やACCHClをエタノール4800 mlで残留物から溶出し、濾過により塩化ナトリウムを分離した。エタノール抽出物を同様に蒸発乾固し、その残留物を200 gの熱アセトン中で攪拌し、引き続いて濾過した。濾過残留物の乾燥の後、ACCHCl (純度98%) 725 g (76%)を得た。

フロントページの続き

- (74)代理人 100114890
弁理士 アインゼル・フェリックス＝ラインハルト
- (74)代理人 230100044
弁護士 ラインハルト・アインゼル
- (72)発明者 ヴォルフガンク クレーミス
ドイツ連邦共和国 ハルテルン ジクストゥスシュラーセ 56
- (72)発明者 マルツェル フェルト
ドイツ連邦共和国 ケルン イム ロッホガルテン 56

審査官 山田 泰之

- (56)参考文献 特開平04-139157 (JP, A)
特開平02-172960 (JP, A)
特開昭61-286351 (JP, A)
特開昭60-208950 (JP, A)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07C229/46