

⑨ 日本国特許庁(JP)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A) 平3-294257

⑬ Int. Cl.⁵

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 平成3年(1991)12月25日

C 07 C 275/50
273/18

7043-4H

審査請求 未請求 請求項の数 3 (全4頁)

⑮ 発明の名称 α -プロモイソワレリル尿素の製造方法

⑯ 特 願 平2-97015

⑰ 出 願 平2(1990)4月12日

⑱ 発 明 者 飯 田 幸 生 兵庫県加古郡播磨町宮西346番地の1 住友精化株式会社
内

⑲ 発 明 者 畑 啓 之 兵庫県加古郡播磨町宮西346番地の1 住友精化株式会社
内

⑳ 出 願 人 住友精化株式会社 兵庫県加古郡播磨町宮西346番地の1

㉑ 代 理 人 弁理士 細田 芳徳 外1名

明 細 書

〔従来の技術〕

1. 発明の名称

α -プロモイソワレリル尿素の製造方法

2. 特許請求の範囲

(1) 2-ブロモ-3-メチルブチリルプロミドと尿素を、又は2-ブロモ-3-メチルブチリルクロリドと尿素を反応させて α -プロモイソワレリル尿素を製造する工程において、溶媒としてエステルを用いることを特徴とする α -プロモイソワレリル尿素の製造方法。

(2) 請求項(1)記載のエステルが酢酸エステルである請求項(1)記載の α -プロモイソワレリル尿素の製造方法。

(3) 請求項(1)記載のエステルがプロピオン酸エステルである請求項(1)記載の α -プロモイソワレリル尿素の製造方法。

3. 発明の詳細な説明

〔産業上の利用分野〕

本発明は工業的に有利な α -プロモイソワレリル尿素の製造方法に関する。

α -プロモイソワレリル尿素は、催眠薬や鎮痛剤、感冒薬等の添加剤として、また農業、医薬の原料としても利用される有用な化合物である。

α -プロモイソワレリル尿素は、古くより知られている公知の化合物であり、多くの合成法が知られている。たとえば、2-ブロモ-3-メチルブチリルプロミド又は2-ブロモ-3-メチルブチリルクロリドと尿素を反応させる方法(特公昭36-299004号) また、反応を取率よく進めるために反応前に尿素に含まれる水を溶媒との共沸混合物を生成させ取り除いてやる方法、即ち脱水工程を設ける方法(特公昭55-47635号、特公昭56-10909号、特公昭63-12467号)等が知られている。これらの方法において反応に用いる具体的な溶媒としては、ベンゼン、トルエン、キシレン、エチルベンゼン、ジエチルベンゼン、モノクロロベンゼン、ジクロロベンゼン、オークロロトルエン、クメン、アシルベンゼン等の芳香族炭化水素、ヘキサン、ヘプタン、オクタン、ノナン、デカン

等の脂肪族炭化水素、クロロホルム、四塩化炭素、EDC、塩化エチレン、臭化エチレン、エチレンクロルプロミド、塩化エチリデン、トリクロロエタン、トリクロロエチレン、パークロロエチレン、テトラクロロエタン、ペンタクロロエタン、ヘキサクロロエタン等の脂肪族ハロゲン化炭化水素などが知られている。

〔発明が解決しようとする課題〕

しかしながら、これらの溶媒はいずれも非極性もしくは極性の低い溶媒であり、 α -プロモイソワレリル尿素を得るための反応溶媒として用いた場合には反応速度が必ずしも速いとはいえない。そのために、反応液中に2-ブロモ-3-メチルブチリルプロミド又は2-ブロモ-3-メチルブチリルクロリドが残存したり、ビス(α -プロモイソワレリル)尿素およびその脱プロモ化したもの、着色成分であるタール状物等の副生成物が生じてくるなどの問題点が指摘されていた。この着色成分を取り除くために工業的には再結晶の工程が必要となってくるが、 α -プロモイソワレリル

尿素は水および前記有機溶媒に対する溶解度がきわめて低いため、メチルアルコール、エチルアルコールのような炭素原子数1~4の低級アルコールまたは当該アルコールと水との混合物に溶解させて溶液となし活性炭等の適当な脱色剤を用いて脱色処理した后再結晶するのが普通である。この場合に、未反応の2-ブロモ-3-メチルブチリルプロミドまたは2-ブロモ-3-メチルブチリルクロリドが加水分解したり、またはアルコールと反応することにより α -プロモイソ吉草酸、またはそのアルキルエステル等の副生成物となるため、これらの生成が極めて微量であっても異臭が発生し、製品とするには更に特別な乾燥精製工程が必要であった。また、従来の非極性の反応溶媒においては、反応系に含まれる水、特に尿素由来の水が存在する場合、原料の2-ブロモ-3-メチルブチリルプロミドまたは2-ブロモ-3-メチルブチリルクロリドと尿素の反応が遅いため、水との反応が起こり易く前述の理由により悪臭物質生成が避けられなかった。そのため反応に先だ

ち水と溶媒との共沸混合物を生成させ除去する脱水工程を設ける必要があった。

このように α -プロモイソワレリル尿素の製造のためには数多くの溶媒が検討されたにもかかわらず、従来の溶媒では反応前の脱水工程が必要となり工程が複雑化する、反応が遅いので収率が低く未反応物の残存や着色成分等の副生成物が生成する、再結晶の工程でも副生成物が生じ悪臭が生じるので更に精製工程が必要になる等、現行の工業的プロセスに応用するためにはまだ難点が多く、適当な溶媒が見いだされていないのが現状である。

本発明の目的は、 α -プロモイソワレリル尿素の製造において、反応速度が速く高収率でかつ着色、悪臭のない製造方法を提供することにある。

〔課題を解決するための手段〕

本発明者らは、以上の問題点を解決するために、本反応の反応速度を速め、かつ、 α -プロモイソワレリル尿素を十分溶解する反応溶媒を広く探索したところ、意外にも化学反応で一般的に常用されるエステル類を用いることにより目的が達成さ

れることを見だし本発明に到達した。

すなわち、本発明は2-ブロモ-3-メチルブチリルプロミドと尿素を、又は2-ブロモ-3-メチルブチリルクロリドと尿素を反応させて α -プロモイソワレリル尿素を製造する工程において、溶媒として酢酸エステル、プロピオン酸エステル等のエステルを用いることを特徴とする α -プロモイソワレリル尿素の製造方法に関するものである。

本発明における反応には、一般的な公知の方法により合成した2-ブロモ-3-メチルブチリルプロミド又は2-ブロモ-3-メチルブチリルクロリドであれば問題なく用いることが出来る。反応に用いる尿素の量は2-ブロモ-3-メチルブチリルプロミド又は2-ブロモ-3-メチルブチリルクロリドに対して通常2.0~5.0倍モル、好ましくは2.0~3.0倍モル用いられるがこれに限定されるものではない。

溶媒として用いるエステル類としては、極性を有するエステルであれば特に限定されるものでは

なく通常のエステル溶媒が本発明の目的のために利用可能である。その例を挙げると、ギ酸エチル、ギ酸プロピル、ギ酸ブチル、ギ酸ペンチル等のギ酸エステル類、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル、酢酸ペンチル、酢酸ヘキシル等の酢酸エステル類、プロピオン酸メチル、プロピオン酸エチル、プロピオン酸プロピル、プロピオン酸ブチル、プロピオン酸ペンチル、プロピオン酸ヘキシル等のプロピオン酸エステル類、酪酸メチル、酪酸エチル、酪酸プロピル、酪酸ブチル、酪酸ペンチル等の酪酸エステル類が挙げられるが、なかでも酢酸エチル、酢酸プロピル等の酢酸エステル又はプロピオン酸エチル、プロピオン酸ブチル等のプロピオン酸エステルを用いるのが好ましい。

反応温度としては、反応が円滑に進みさえすれば特に限定されるものではなく、通常30~100℃であり、好ましくは40~70℃である。

反応に使用する溶媒の量は特に限定されるものではないが、使用する2-ブロモ-3-メチルブチルブロミドまたは2-ブロモ-3-メチルブ

チリルクロリド1モルあたり、通常100~1000g、好ましくは130~700gが望ましい。100gより少ない量であると攪拌が困難となり、逆に1000gよりも多い量を用いても、収率に変わりはなく、それに伴う効果は得られない。

本発明における反応操作は、通常反応器に尿素および溶媒としてのエステルを仕込んだ後、反応液の温度を前記の如く30~100℃とする。次いで、2-ブロモ-3-メチルブチルブロミド又は2-ブロモ-3-メチルブチリルクロリドを滴下ポート等により滴下し又は一括添加し、同温度で通常1~2時間攪拌し反応を行なう。反応終了後、過剰の尿素を除去するためこの反応液に水を加え、その後、必要に応じてアンモニア水を加えて中和した後、熱時分液により尿素および尿素、アンモニアの塩酸塩を水層に移す。有機層(酢酸エチル層)には生成した α -プロモイソワレリル尿素が溶解しており、溶液の温度を通常0~20℃、好ましくは5~10℃に下げることにより溶解していた α -プロモイソワレリル尿素が析出する。このよ

うにして得られた α -プロモイソワレリル尿素を乾燥することにより白色、無臭の α -プロモイソワレリル尿素が製品として得られる。

反応後に加える水およびアンモニア水は、反応液に滴下しても良いし、一括で添加しても良い。さらに、添加順序を逆にして先にアンモニア水を、次いで水を添加してもよい。また、アンモニア水を加えなくても良く、得られる α -プロモイソワレリル尿素の収率、品質には何等悪影響を及ぼすことはない。熱時分液の温度は α -プロモイソワレリル尿素の結晶が析出してこない温度の範囲であれば良く、通常40~90℃、好ましくは50~60℃である。

このようにして得られた α -プロモイソワレリル尿素は、睡眠薬や鎮痛剤、感冒薬等の添加剤として、また農業、医薬の原料として公知の手段により利用される。

〔発明の効果〕

2-ブロモ-3-メチルブチルブロミドまたは2-ブロモ-3-メチルブチリルクロリドと尿

素を縮合させて α -プロモイソワレリル尿素を得るに際し、反応溶媒にエステルを用いると反応速度が極めて速いので、不純物等の副生成物の生成も少なくなった。更に、未反応の2-ブロモ-3-メチルブチルブロミドまたは2-ブロモ-3-メチルブチリルクロリドがほとんど認められない。この結果、(1)臭いの原因となる悪臭物質が実質的に生成しないし、着色成分も生成しないので、悪臭のない白色の α -プロモイソワレリル尿素を得ることができる。また、(2)反応速度が速いのでたとえ系内に水が存在しても悪臭物質の生成することなく尿素と反応してただちに目的物となるので、従来法のような脱水工程が不要である。更に、(3)本発明でのエステル類は、 α -プロモイソワレリル尿素を合成するための反応溶媒および再結晶溶媒をも兼ねることができるので、反応液を水洗いした後冷却するのみで高純度の α -プロモイソワレリル尿素を高収率で得る事が出来る。従って、反応工程も短縮化され簡易かつ高収率で α -プロモイソワレリル尿素を得ることができる。

特開平3-294257 (4)

〔実施例〕

以下、実施例、比較例により更に詳しく本発明を説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

実施例 1

酢酸エチル400 グラムおよび尿素89グラム (1.48モル) を反応器に仕込み、60℃に加熱の後、2-ブロモ-3-メチルブチリルクロリド120 グラム (0.60モル) を15分で滴下した。同温度で1時間攪拌した後、反応液中の α -プロモイソワレリル尿素有液体クロマトグラフにより定量分析したところ、133 グラム生成していた (生成率99.4%)。原料の2-ブロモ-3-メチルブチリルクロリドは認められなかった。

この反応液に水230 グラムおよび28%アンモニア水43グラム (0.71モル) を加えた後熱時分液した。分液後の油層を5℃まで冷却後、結晶として析出した α -プロモイソワレリル尿素有分取すると白色の悪臭のない α -プロモイソワレリル尿素123 グラムが得られた (収率91.9%)。

7%)。得られた結晶の融点は152 ~ 153℃であった。

比較例 1

実施例 1 において反応溶媒として二塩化エチレン (EDC) を用いた。EDC 500 グラムおよび尿素89グラム (1.48モル) を反応器に仕込み、80℃に加熱してEDCの100 グラムを留出させた。この操作によって系内の水分は0.2%から20ppmへと減少した。ついで反応液の温度を75℃に保ち2-ブロモ-3-メチルブチリルクロリド120 グラム (0.60モル) を15分で滴下した。同温度で1時間攪拌した後、反応液中の α -プロモイソワレリル尿素有液体クロマトグラフにより定量したところ、115 グラム生成していた (生成率85.9%)。原料の2-ブロモ-3-メチルブチリルクロリドは13.7%残存していた。そこでさらに、同温度で4時間反応を続けた。熟成後1000グラムの水により反応液を水洗し、濾過乾燥した。

α -プロモイソワレリル尿素有120 グラム (0.54モル) 得られ、その収率は89.7%であった。こ

得られた結晶の融点は152 ~ 153℃であった。

実施例 2

実施例 1 において反応に用いる原料である2-ブロモ-3-メチルブチリルクロリドのかわりに2-ブロモ-3-メチルブチリルプロミド146 グラム (0.60モル) を用い、反応液の処理時にアンモニア水を加えなかった以外は実施例 1 と同様に行なった。白色の悪臭のない α -プロモイソワレリル尿素124 グラムが得られた (収率92.7%)。得られた結晶の融点は152 ~ 153℃であった。

実施例 3

溶媒としてプロピオン酸エチルを用いた以外は実施例 1 と同様に行なうと、白色の悪臭のない α -プロモイソワレリル尿素124 グラムが得られた (収率92.7%)。得られた結晶の融点は152 ~ 153℃であった。

実施例 4

溶媒として酢酸ブチルを用いた以外は実施例 1 と同様に行なうと、白色の悪臭のない α -プロモイソワレリル尿素120 グラムが得られた (収率89.

結晶は微褐色を呈し、臭気もあった。さらにこの結晶を酢酸エチルに溶解すると不溶成分が認められた。

特許出願人 住友精化株式会社
代理人弁理士 細田芳徳 (ほか1名)