

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平4-330064

(43) 公開日 平成4年(1992)11月18日

(51) Int.Cl.⁵ 識別記号 庁内整理番号 F I 技術表示箇所
C 0 7 D 233/72 7252-4C

審査請求 未請求 請求項の数4(全6頁)

(21) 出願番号 特願平3-128659

(22) 出願日 平成3年(1991)4月30日

(71) 出願人 000195661

住友精化株式会社
兵庫県加古郡播磨町宮西346番地の1

(71) 出願人 000005201

富士写真フイルム株式会社
神奈川県南足柄市中沼210番地

(72) 発明者 畑 啓之

兵庫県加古郡播磨町宮西346番地の1 住
友精化株式会社第1研究所内

(72) 発明者 吉川 正人

兵庫県加古郡播磨町宮西346番地の1 住
友精化株式会社第1研究所内

(74) 代理人 弁理士 細田 芳徳

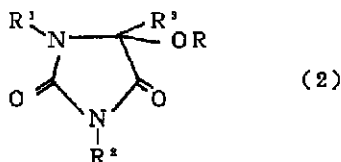
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 5-アルコキシヒダントイン類の製造方法

(57) 【要約】 (修正有)

【目的】 5-アルコキシヒダントイン類の工程上、収率的さらに経済的にも有利な製造方法を提供する。

【構成】 ヒダントイン類をアルコール中、少量の臭素および/又はヨウ素の存在下に塩素を用いて酸化還元を繰り返して反応させることにより、見かけ上一段階反応で式(2)の5-アルコキシヒダントイン類を製造することができる。

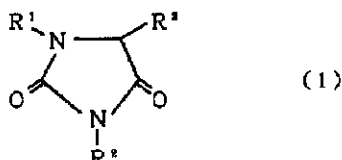


〔式中、R¹、R² およびR³ は水素原子、低級アルキル基、アリール基、またはアラルキル基を示し、Rは炭素数1~6のアルキル基を示す。〕

【特許請求の範囲】

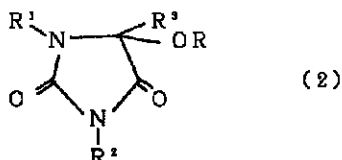
【請求項1】 一般式(1)で表わされるヒダントイン類

【化1】



〔式中、R¹、R² および R³ は水素原子、低級アルキル基、アリール基、またはアラルキル基を示す。〕をアルコール中、臭素および/またはヨウ素の存在下に塩素を加えて反応させることを特徴とする、一般式(2)で表わされる5-アルコキシヒダントイン類の製造方法。

【化2】



〔式中、R¹、R² および R³ は水素原子、低級アルキル基、アリール基、またはアラルキル基を示し、Rは炭素数1~6のアルキル基を示す。〕

【請求項2】 請求項1記載のアルコールが、炭素数1~6のアルコールである請求項1記載の製造方法。

【請求項3】 請求項1記載の臭素の使用量が、ヒダントイン類に対して0.05~0.4モル倍である請求項1記載の製造方法。

【請求項4】 請求項1記載のヨウ素の使用量が、ヒダントイン類に対して0.02~0.1モル倍である請求項1記載の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は5-アルコキシヒダントイン類の製造方法に関する。5-アルコキシヒダントイン類は医薬、農業および機能材の合成中間体として有用な化合物である。

【0002】

【従来の技術】 従来、5-アルコキシヒダントイン類はヒダントインの5位を2段階の反応によりアルコキシ化することにより得られている。まず第1段階においてヒダントイン類を酢酸溶媒中(J. Heterocycl. Chem. 7, 1289 (1970)) または四塩化炭素や塩化エチレンのようなハロゲン化炭化水素中で臭素化して5-臭素化ヒダントイン類とし、次いで第2段階でこの5-臭素化ヒダントイン類にアルコールを作用させて5-アルコキシヒダントイン類とする方法が知られている。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】 しかしながら、上記方法では、反応生成物は溶媒とアルコールの混合物中に溶

解しており、酢酸を溶媒として用いた場合は、反応液に水を添加して酢酸・その他の水溶性分を水層に移し、その後、5-アルコキシヒダントイン類を有機溶媒にて抽出する必要があった。同様にハロゲン化炭化水素を溶媒に用いた場合は、先ず水洗いによりアルコールを水層に移し、ついでハロゲン化炭化水素を濃縮して生成物を得る必要があった。この場合、製品を得るためには更にこの濃縮物の再結晶が必要である。

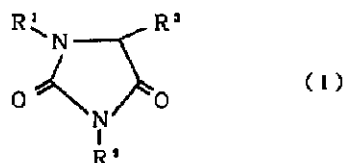
【0004】 酢酸溶媒法では反応速度は大きい5-アルコキシヒダントイン類を反応液より分離する際に困難があった。即ち上記のように反応液に水を添加後有機溶媒にて抽出するが、酢酸も有機性を有しているために有機溶媒に抽出される。また、水層も酢酸を含むためにかなりの量の5-アルコキシヒダントイン類が水層に溶解し、その結果収率低下の原因となる。さらに、製品の5-アルコキシヒダントイン類化合物より酢酸分を取り除く工程も要する。ハロゲン化炭化水素を溶媒として用いる方法においては、反応速度が小さく、しかもハロゲン化炭化水素は今日では発ガン性の問題、およびフロン、ハロン規制によりその使用が禁止される方向にあり、将来的にこれらのハロゲン化炭化水素を使用することは困難となってきた。

【0005】 さらに、従来の方法においては、反応時に高価な臭素をヒダントイン類と等モル以上用いる必要があり、経済的にも優れた方法とはいえない。そのうえ、反応が臭素化とアルコキシ化の二段階に分かれていることが、反応操作の煩雑さおよび収率低下の原因にもなっていた。

【0006】

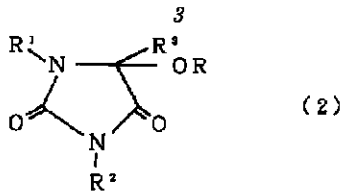
【課題を解決するための手段】 このような状況に鑑み、本発明者等は効率的なヒダントイン類の5位をアルコキシ化する方法を求めて鋭意検討を重ねた。その結果、反応溶媒として酢酸やハロゲン化炭化水素を用いない、しかも高価な臭素の使用量の少ない方法を見出し本発明を完成するに至った。即ち、本発明の要旨は一般式(1)で表わされるヒダントイン類

【化3】



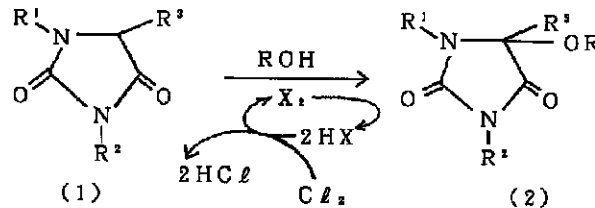
〔式中、R¹、R² および R³ は水素原子、低級アルキル基、アリール基、またはアラルキル基を示す。〕をアルコール中、臭素および/またはヨウ素の存在下に塩素を加えて反応させることを特徴とする、一般式(2)で表わされる5-アルコキシヒダントイン類の製造方法に関するものである。

【化4】



〔式中、 R^1 、 R^2 および R^3 は水素原子、低級アルキル基、アリール基、またはアラルキル基を示し、 R は炭素数1~6のアルキル基を示す。〕

【0007】本発明の方法によると、反応溶媒としてアルコール類に使用すると同じ種類のアルコールを用いるため、ヒダントイン類の5-ハロゲン化と同時に次工程のアルコール化反応が同じ反応系内において速やかに進行する。この結果、反応は見かけ上一段階反応となり、副反応も起こり難くなるので、操作性も向上し、しかも高収率で5-アルコキシヒダントイン類を得ることができる。



(X = Br, I)

〔式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R は前記と同じ。X は臭素またはヨウ素を表わす。〕

【0010】反応の溶媒として用いることのできるアルコール類としては、反応温度において水溶性液体であり、加えるハロゲン類と反応しないものであれば何れも使用可能である。一般的には炭素数が1~6のアルコールであるが、ハロゲン原子やアルコキシ基等、反応系内において変化しない置換基を有するアルコール類の使用も可能である。無置換アルコールの一例を示すと、メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、*iso*-プロパノール、シクロプロパノール、*n*-ブタノール、*iso*-ブタノール、*sec*-ブタノール、*tert*-ブタノール、シクロブタノール、シクロプロピルメタノール、メチルシクロプロパノール、*n*-ペンタノール、*iso*-ペンタノール、*sec*-ペンタノール、*tert*-ペンタノール、シクロペンタノール、*n*-ヘキサノール、*iso*-ヘキサノール、*sec*-ヘキサノール、*tert*-ヘキサノール、シクロヘキサノール等である。

【0011】これらのアルコールは環状構造を有していても良いし、反応時に反応系内に存在するハロゲン類と反応しないで水溶性を阻害しない限りいかなる置換基を有していてもよい。たとえばハロゲン、エーテル基などを含んでいてもよく、それら置換基の一例としてはフルオロ基、クロロ基、プロモ基、ヨード基、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基などがある。またエチレングリコール等の二価アルコール類、あるいは

(3)

4

*【0008】本発明の方法を実施すれば、ヒダントイン類のハロゲン化時に1モル、そしてアルコール化時にもう1モルのハロゲン化水素が生成するが、このハロゲン化水素は反応系に安価な塩素を加えることにより、下記の反応式によって臭素またはヨウ素に酸化され、再びハロゲン化剤として使用される。さらに、塩素、臭素、ヨウ素および反応時に生じたハロゲン化水素のアルコールへの溶解度は大きく、反応系外に出ていくことがほとんどないため、反応系に加えた臭素あるいはヨウ素は効率的にリサイクルすることになり、有効に利用される。その結果、本発明の方法においては臭素あるいはヨウ素の使用量を大幅に削減することが可能となり、経済的に優れた方法となる。

【0009】

【化5】

30

40

50

グリコール等の多価アルコール類も反応に供する反応基質であるヒダントイン類の濃度を低くすれば使用可能である。好ましくは炭素数1~6の低級アルコール類が好適に用いられる。その例としてはメタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール、ペンタノール、ヘキサノールなどが挙げられる。

【0012】反応に供することができる一般式(1)で表わされるヒダントイン類としては、反応系内に存在するハロゲン類と反応しない置換基をヒダントイン環の1位、3位および5位に有するヒダントイン類化合物であれば、いかなるものでも用いることができる。1位、3位および5位の全部が各々独立して無置換であっても置換していてもよい。5位の炭素原子においては一置換まで許される。置換基としては一般的に低級アルキル基、アリール基またはアラルキル基等があるが、これら置換基はハロゲン原子やエーテル結合等、反応に関与しない置換基や結合を含んでいても全くさしつかえない。1位、3位および5位に置換する置換基の一例としては、たとえば水素、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、および炭素数が7~12のアルキル基、フェニル基およびハロゲンやアルコキシ基の置換したフェニル基、ベンジル基およびハロゲンやアルコキシ基の置換したアラルキル基等があるが、反応が進みさえすれば、これらの範囲に限定されるものではない。

【0013】本発明の反応に供する事ができる反応基質

の一例としてはヒダントイン、1-メチルヒダントイン、1-エチルヒダントイン、1-プロピルヒダントイン、1-ブチルヒダントイン、1-ペンチルヒダントイン、1-ヘキシルヒダントイン、3-メチルヒダントイン、3-エチルヒダントイン、3-プロピルヒダントイン、3-ブチルヒダントイン、3-ペンチルヒダントイン、3-ヘキシルヒダントイン、1, 3-ジメチルヒダントイン、1-シクロヘキシルヒダントイン、1-ベンジルヒダントイン、3-ベンジルヒダントイン、1-(2-フェニルエチル)ヒダントイン、3-(4-フルオロフェニル)ヒダントイン、3-(4-クロロフェニル)ヒダントイン、3-(4-プロモフェニル)ヒダントイン、3-(4-ヨードフェニル)ヒダントイン、3-(3, 5-ジクロロフェニル)ヒダントイン、3-(3, 4-ジクロロフェニル)ヒダントイン、3-(3-クロロ-5-フルオロフェニル)ヒダントイン、3-(3, 5-ジクロロフェニル)-1-メチルヒダントイン、3-(3, 5-ジクロロフェニル)-1-メチルヒダントイン、5-フェニルヒダントイン、1, 5-ジフェニルヒダントイン、3-ベンジル-1, 5-ジフェニルヒダントインなどがあるが、ここに示す範囲にのみ限定されるものではない。

【0014】この中でも特に、1位に水素原子、メチル基、フェニル基、ベンジル基、3位に水素原子、メチル基、フェニル基、ベンジル基、4-クロロフェニル基、3, 5-ジクロロフェニル基、5位に水素原子、フェニル基を有するものが工業上の見地から有用である。その具体例としては1-メチルヒダントイン、3-メチルヒダントイン、1-ベンジルヒダントイン、3-(3, 5-ジクロロフェニル)ヒダントイン、3-(3, 5-ジクロロフェニル)-1-メチルヒダントイン、3-ベンジル-1, 5-ジフェニルヒダントインなどが挙げられる。

【0015】通常、反応に供するヒダントイン類化合物の濃度はアルコール中1~5モル位が好ましい。この濃度範囲より薄いと経済的でなく、濃いとヒダントイン類化合物が溶媒に溶解しなくなる。反応に用いる臭素および/またはヨウ素の量は通常、臭素の場合にはヒダントイン類に対して0.05~0.4モル倍が好ましく、さらに好ましくは0.1~0.2モル倍である。ヨウ素の場合には0.002~0.1モル倍が好ましく、さらに好ましくは0.01~0.05モル倍である。モル比がこの範囲より大きくても反応はなんら支障を受けずに進行するが、経済的に不利となる。また、モル比がこの範囲より小さい場合には反応は収率良く進行するが反応速度が小さくなる。

【0016】反応は低温でも進むが、工業的な見地からは50℃~200℃の範囲が好ましい。反応系への塩素の添加方法としては、反応液への吹き込みによる方法が一般的である。塩素の吹き込み量は通常ヒダントイン類

に対して0.8~1.5モル倍であり、好ましくは1.0~1.3モル倍である。塩素吹き込みの速度は基質のヒダントイン類の濃度や反応温度、さらに臭素あるいはヨウ素の量によっても左右される。吹き込み速度を決定する一番の要因は、反応系内で生じた臭化水素あるいはヨウ化水素を効率的に臭素あるいはヨウ素へトリサイクルに要する時間であるが、この反応は非常に速く進むため、塩素の吹き込み速度に実質上の制限はない。通常の反応においては塩素吹き込み時間の目安は0.5~6時間位である。なお、臭素および/またはヨウ素を臭化水素および/またはヨウ化水素として反応系に加えても反応には何等支障はない。

【0017】反応液からの生成物の取り出しは非常に容易である。本発明の方法においては反応溶媒は水溶性のアルコールであるので、反応後の反応液に単に水を加えるだけで5-アルコキシヒダントイン類が水に難溶性であるため容易に析出し、結晶として取得することができる。

【0018】本発明の方法により製造できる化合物の一例としては、5-メトキシ-1-メチルヒダントイン、5-エトキシ-1-メチルヒダントイン、1-メチル-5-プロポキシヒダントイン、5-プトキシ-1-メチルヒダントイン、1-メチル-5-ベンチルオキシヒダントイン、5-ヘキシルオキシ-1-メチルヒダントイン、5-メトキシ-3-メチルヒダントイン、3-エチル-5-メトキシヒダントイン、5-メトキシ-3-プロピルヒダントイン、3-ブチル-5-メトキシヒダントイン、5-ベンチルオキシ-3-プロピルヒダントイン、5-プロポキシ-3-プロピルヒダントイン、5-プトキシヒダントイン、5-プトキシ-3-メチルヒダントイン、1, 3-ジメチル-5-メトキシヒダントイン、5-(2-プロモエトキシ)-1-メチルヒダントイン、5-(2-メトキシエトキシ)-1-メチルヒダントイン、5-(2-ヒドロキシエトキシ)-1-メチルヒダントイン、1-シクロヘキシル-5-エトキシヒダントイン、1-ベンジル-5-エトキシヒダントイン、1-(2-フェニルエチル)-5-エトキシヒダントイン、1-ベンジル-5-プロポキシヒダントイン、3-ベンジル-5-メトキシヒダントイン、3-(4-フルオロフェニル)-5-メトキシヒダントイン、3-(4-クロロフェニル)-5-メトキシヒダントイン、3-(4-プロモフェニル)-5-メトキシヒダントイン、3-(4-ヨードフェニル)-5-メトキシヒダントイン、3-(3, 5-ジクロロフェニル)-5-メトキシヒダントイン、3-(3, 4-ジクロロフェニル)-5-メトキシヒダントイン、3-(3-クロロ-5-フルオロフェニル)-5-メトキシヒダントイン、3-(3, 5-ジクロロフェニル)-1-メチル-5-メトキシヒダントイン、3-(3, 5-ジクロロフェニル)-5-エトキシ-1-メチルヒダントイン、3-(3,

5-ジクロロフェニル)-1-メチル-5-プロポキシヒダントイン、5-プトキシ-3-(3,5-ジクロロフェニル)-1-メチルヒダントイン、5-エトキシ-5-フェニルヒダントイン、1,5-ジフェニル-5-メトキシヒダントイン、3-ベンジル-1,5-ジフェニル-5-メトキシヒダントイン、1,5-ジフェニル-5-エトキシヒダントイン、1,5-ジフェニル-5-ペントキシヒダントインなどがあるが、ここに示す範囲になんら限定されるものではない。

【0019】ここに示したヒダントイン類の中では1位に水素原子、メチル基、フェニル基、ベンジル基、3位に水素原子、メチル基、フェニル基、ベンジル基、4-クロロフェニル基、3,5-ジクロロフェニル基、5位に水素原子またはフェニル基とメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、プトキシ基、ベンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基を合わせ持つヒダントイン化合物が工業的に特に有用である。このようにして得られた5-アルコキシヒダントイン類は、常法により医薬、農業および機能材の合成中間体として用いられる。

【0020】

【実施例】以下、実施例により更に詳しく本発明を説明するが、本発明はこれらの実施例に何ら限定されるものではない。

実施例1

1-ベンジルヒダントイン190グラム(1.00モル)とエタノール760グラムの混合物を75℃に加熱し、そこに臭素32グラム(0.2モル)を加えた。その系に同温度で塩素78グラム(1.1モル)を2時間を要して通気した。塩素通気終了後30分間熟成した。反応液に水1000グラムを加え、5℃まで冷却後、濾過にて1-ベンジル-5-エトキシヒダントインの白色結晶194グラム(0.83モル)を得た(収率83%)。融点92.5~93.5℃。

【0021】実施例2

実施例1のエタノールにかえてプロパノールを用いた以外は実施例1と同様に行い、1-ベンジルヒダントイン190グラム(1.00モル)より1-ベンジル-5-プロポキシヒダントインの白色結晶202グラム(0.81モル)を得た(収率81%)。融点72.5~73.5℃。

【0022】実施例3

実施例1において臭素のかわりにヨウ素5グラム(0.02モル)を用いた以外は実施例1と同様に行い1-ベンジル-5-エトキシヒダントインの白色結晶190グラム(0.81モル)を得た(収率81%)。融点92.5~93.5℃。

【0023】実施例4

1-メチルヒダントイン144グラム(1.00モル)とメタノール600グラムの混合物を70℃に加熱し、

そこに臭素16グラム(0.1モル)を加えた。その系に同温度で塩素75グラム(1.06モル)を0.5時間を要して通気した。塩素通気終了後30分間熟成した。反応液に水1000グラムを加え、5℃まで冷却後、濾過にて5-メトキシ-1-メチルヒダントインの白色結晶148グラム(0.85モル)を得た(収率85%)。融点94.0~95.0℃。

【0024】実施例5

1-メチルヒダントインにかえて3-(3,5-ジクロロフェニル)-1-メチルヒダントイン259グラム(1.00モル)を反応の基質として用いた以外は実施例4と同様に行い、3-(3,5-ジクロロフェニル)-1-メチル-5-メトキシヒダントインの白色結晶254グラム(0.88モル)を得た(収率88%)。融点98.0~99.0℃。

【0025】実施例6

1-メチルヒダントインにかえて3-ベンジル-1,5-ジフェニルヒダントイン342グラム(1.00モル)を用いた以外は実施例4と同様に行い3-ベンジル-1,5-ジフェニル-5-メトキシヒダントインの結晶330グラム(0.89モル)を得た(収率89%)。融点129.0~130.0℃。

【0026】実施例7

3-メチルヒダントイン114グラム(1.00モル)とブタノール400グラムの混合物を100℃に加熱し、そこにヨウ素3グラム(0.01モル)を加えた。その系に同温度で塩素75グラム(1.06モル)を0.5時間を要して通気した。塩素通気終了後30分間熟成した。反応液に水500グラムを加え、5℃まで冷却後、濾過にて5-プトキシ-3-メチルヒダントインの結晶157グラム(0.84モル)を得た(収率84%)。融点39.0~40.0℃。

【0027】

【発明の効果】本発明の方法によれば精製工程の複雑な溶媒としての酢酸や発ガン性およびフロン、ハロン規制で問題になっているハロゲン化炭化水素を用いることなくヒダントイン類化合物より5-アルコキシヒダントイン類を製造することができる。この際、従来法ではヒダントイン類と等モルの高価な臭素が必要であったが、本発明の方法においては少量の臭素および/またはヨウ素を塩素を用いて酸化還元を繰り返して使用することができるため経済的にも有利である。また、従来は二段階の反応で5-アルコキシヒダントイン類を得ているが、本方法によれば見かけ上一段階反応で5-アルコキシヒダントイン類が製造できるため、工程的にも収率的にも有利である。さらに、従来法とは異なり、反応液からの生成物の単離も簡単で、単に反応液に水を加えるだけで高品質の製品を得ることができるので、工程上、収率的にもさらに経済的にも有利な方法である。

(6)

特開平4-330064

フロントページの続き

(72)発明者 飯田 幸生

兵庫県加古郡播磨町宮西346番地の1 住
友精化株式会社第1研究所内