

(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4-352759

(43)公開日 平成4年(1992)12月7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 C 275/08		6917-4H		
273/16		6917-4H		

審査請求 未請求 請求項の数4(全 6 頁)

(21)出願番号	特願平3-198687	(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
(22)出願日	平成3年(1991)7月13日	(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
(31)優先権主張番号	特願平2-412394	(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
(32)優先日	平2(1990)12月19日	(72)発明者	林坂 徳之 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
(33)優先権主張国	日本 (J P)	(74)代理人	弁理士 細田 芳徳

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 α -プロモイソバレリル尿素の製造方法

(57)【要約】

【構成】 α -プロモイソ吉草酸ハライドと尿素を有機溶媒中で反応させて α -プロモイソバレリル尿素を生成させた後、同時に生成するハロゲン化水を中和処理して α -プロモイソバレリル尿素を得る方法において、反応液にアンモニアガスを導入する工程を有することを特徴とする α -プロモイソバレリル尿素の製法方法。

【効果】本発明の方法によれば、生成した α -プロモイソバレリル尿素の加水分解を防ぐことができ、従来より高収率で目的物を取得することができる。さらに反応液中に同時に残存する α -プロモイソ吉草酸ハライドは無臭の α -プロモイソ吉草酸アミドへ容易に変換でき、しかも酸アミドは処理工程において容易に取り除くことができるので、無臭の高品質の α -プロモイソバレリル尿素を取得することが可能である。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 α -プロモイソ吉草酸ハライドと尿素を有機溶媒中で反応させて α -プロモイソバレリル尿素を生成させた後、同時に生成するハロゲン化水素を中和処理して α -プロモイソバレリル尿素を得る方法において、反応液にアンモニアガスを導入する工程を有することを特徴とする α -プロモイソバレリル尿素の製法方法。

【請求項2】 反応液にアンモニアガスを導入し、次いで水又はアンモニア水を添加する請求項1記載の製造方法

【請求項3】 有機溶媒がエステル類である請求項1又は2記載の製造方法。

【請求項4】 請求項3記載のエステル類が、酢酸エステル又はプロピオン酸エステルである請求項3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、工業的に有利な α -プロモイソバレリル尿素の製造方法に関する。 α -プロモイソバレリル尿素は医薬または有機薬品の中間体として工業上有用な化合物であり、またそのもの自身も古くから催眠鎮痛剤として広く用いられている。

【0002】

【従来の技術】 α -プロモイソバレリル尿素は、古くから知られている公知の化合物であり、その製造方法としては、多くの方法が報告されている。例えば、イソ吉草酸を α -臭素化、続いて酸ハロゲン化することによって得られる α -プロモイソ吉草酸ハライド（クロリド、ブロミド、またはその混合物を表す）を有機溶媒中過剰の尿素と反応させ、反応終了後、反応で生成したハロゲン化水素をアンモニア水で中和しハロゲン化アンモニウムとし、未反応の尿素と共に水層へ除去したのち、有機層から α -プロモイソバレリル尿素を取得し、さらに、得られた α -プロモイソバレリル尿素の脱臭のため、再結晶を行なうという方法がある。この方法においては、反応溶媒として、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、*o*-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、塩化エチレン、臭化エチレン、塩化臭化エチレン、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を用いることができる。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】しかし、従来の方法においては、 α -プロモイソバレリル尿素の生成収率は高いものの、分離精製後の取得収率が生成収率に比べると

低くなるという結果が得られた。さらに、従来の方法では反応速度が小さいため長時間反応しても反応液中に原料の α -プロモイソ吉草酸ハライドが残存し、この酸ハライドが、取得工程において水等と反応してイソ吉草酸などの微量の臭気物質に変化することは避けられず、このことが取得した製品としての α -プロモイソバレリル尿素の臭気の原因となっていた。

【0004】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、取得収率が高く、しかも臭気物質が生成しない方法を開発するために鋭意検討を行なった。その結果、 α -プロモイソバレリル尿素の取得収率の低下に関しては一旦生成した α -プロモイソバレリル尿素が、取得工程において分解するためであり、その主な原因は、反応終了後のアンモニア水による中和工程にあることが分かった。すなわち、反応終了後の反応液中には、 α -プロモイソバレリル尿素の生成にともなって発生したハロゲン化水素が存在しており、アンモニア水による中和の初期においては反応液が強酸性のままであるため、 α -プロモイソバレリル尿素が酸加水分解を起こし収量の減少につながるためである。

【0005】そこで本発明者らはハロゲン化水素を中和する手段としてアンモニア水にかえてアンモニアガスを用いることに思い至った。即ち、アンモニアガスを用いても、当然、反応液中のハロゲン化水素を中和することが可能であるが、この場合には、水が存在しないため α -プロモイソバレリル尿素の加水分解が起こらなくなるので α -プロモイソバレリル尿素の収量が増大することとなる。また残存している未反応 α -プロモイソ吉草酸ハライドは、アンモニアガスと反応して無臭の α -プロモイソ吉草酸アミドへ容易に変換するが、この α -プロモイソ吉草酸アミドは後処理工程において再結晶等の操作によって容易に除去できるため、上記のように、臭気物質が生成し製品中に混入してくることはない。この場合アンモニアガスを、液相部からの吹き抜けが始まるまで導入すると、液相部についてはハロゲン化水素の中和や α -プロモイソ吉草酸ハライドの酸アミド化を完結することができる。

【0006】本発明は、上記した知見のもとになされたものであり、その要旨は、 α -プロモイソ吉草酸ハライドと尿素を有機溶媒中で反応させて α -プロモイソバレリル尿素を得る方法において、反応液にアンモニアガスを導入する工程を有することを特徴とする α -プロモイソバレリル尿素の製造方法に関する。即ち、本発明では、反応液中へまずアンモニアガスを導入することにより、生成した α -プロモイソバレリル尿素を加水分解することなく、残存する α -プロモイソ吉草酸ハライド及び反応で生じたハロゲン化水素を各々 α -プロモイソ吉草酸アミド及びハロゲン化アンモニウムとした後に除去することにより行なわれる。ハロゲン化アンモニウムの

除去は、アンモニアガスの導入後にさらに、水又はアンモニア水を添加してこれらを水層に移して分液することにより行なわれる。この場合、特にアンモニア水を添加すればアンモニア水によりハロゲン化アンモニウムが溶解し、ハロゲン化アンモニウムの結晶中に閉じこめられているハロゲン化水素まで中和することができるのでハロゲン化水素をより完全に中和することができ、また、同様に閉じこめられている α -プロモイソ吉草酸ハライドの酸アミド化をより完全に行なうことができる。

【0007】本発明の方法において用いられる α -プロモイソ吉草酸ハライドは、イソ吉草酸を常法により α -臭素化し、続いて酸ハロゲン化することにより得られるものであり、 α -プロモイソ吉草酸クロリド、 α -プロモイソ吉草酸プロミド、またはそれらの混合物が用いられる。

【0008】ここで用いる有機溶媒としては、 α -プロモイソ吉草酸ハライドと尿素との反応を阻害するものでなければ如何なる溶媒でも使用可能であり、従来用いられていたベンゼン、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、*o*-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、および、クロロホルム、四塩化炭素、塩化エチレン、臭化エチレン、塩化臭化エチレン、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に加え、ギ酸エステル、酢酸エステル、プロピオン酸エステル、酪酸エステル等のエステル類を用いることができる。

【0009】このようなエステル類としてその例を挙げると、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、酢酸メチル、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、酪酸ヘキシル等の酪酸エステル類が挙げられる。

【0010】これらの有機溶媒のなかでも、エステル類を用いると、1) α -プロモイソ吉草酸ハライドと尿素との反応速度が極めて大きく、短時間の間に未反応の α -プロモイソ吉草酸ハライドがほとんど認められなくなる、2) α -プロモイソバレリル尿素を合成するための反応溶媒および精製のための再結晶溶媒をも兼ねることができるので、中和工程後に反応液を水洗して有機層を分液し冷却するのみで高純度の α -プロモイソバレリル尿素を得ることができ効率的である、等の理由によりエステル類が好適に用いられる。

【0011】本発明の方法における実施様態の一例を以下に示す。反応容器に尿素及び有機溶媒を仕込んだのち、反応器温度を通常30~100℃、好ましくは40~70℃とする。次いで α -プロモイソ吉草酸ハライドを滴下ロート等により滴下し、または一括添加し、同温度で攪拌し反応を行なう。ここで、反応に用いる尿素の量は、 α -プロモイソ吉草酸ハライドに対して通常2.0~5.0倍モル、好ましくは2.0~3.0倍モル用いられる。また反応に用いる有機溶媒の量は特に限定されるものではないが、 α -プロモイソ吉草酸ハライド1モルあたり、通常100~1000グラム、好ましくは130~700グラムが望ましい。100グラムより少ない量であると攪拌が困難となり、逆に1000グラム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。反応時間は、用いる有機溶媒によって多少異なるが、通常1~20時間であり、特に有機溶媒としてエステル類を用いた場合は通常1~5時間でよい。

【0012】反応終了後この反応液にまずアンモニアガスを通じ、同時に生成するハロゲン化水素を中和する。次に過剰の尿素及び中和生成物のハロゲン化アンモニウムを除去するため、水やアンモニア水を加えてこれらを水層へ移し、水層を分液する。有機層には生成した無臭の α -プロモイソバレリル尿素が得られる。この場合、特にアンモニア水を用いた場合、前記のようにハロゲン化水素の中和や α -プロモイソ吉草酸ハライドの酸アミド化をより完全にすることができる点で好ましい方法である。即ち、反応液にアンモニアガスを通じて液相部のハロゲン化水素の中和を終了した後、アンモニア水を加えることにより中和により新たに生成したハロゲン化アンモニウムの結晶を溶解させ、その中に閉じこめられていたハロゲン化水素まで中和し、また、同様に閉じこめられていた α -プロモイソ吉草酸の酸アミド化を行い、同温度で過剰の尿素及びハロゲン化アンモニウムを水層へ移し、水層を分液する。有機層には生成した α -プロモイソバレリル尿素が溶解している。この有機層から後述の所定の操作によって白色で無臭の α -プロモイソバレリル尿素が得られる。

【0013】アンモニアガスは、反応終了後水やアンモニア水を添加する前に反応液に通じることが必要である。アンモニアガスの吹き込み時に水分が共存すると、ハロゲン化水素および水によって α -プロモイソバレリル尿素の一部が分解されて取得収率が低下するからである。アンモニアガスの吹き込みを開始する時の α -プロモイソ吉草酸ハライドの残存量は、通常少ない方がよく、好ましくは0.001~10%である。残存量が10%より多い場合は、 α -プロモイソバレリル尿素の収量が低下すると共に、導入するアンモニアガスの量が増大し経済的ではない。また、 α -プロモイソ吉草酸ハライドを0.001%より少ない量に減少させようとする

場合は、反応時間が長引き工業的見地から得策ではない。

【0014】アンモニアガスの導入量は水やアンモニア水の添加時において、pHが通常5~10、好ましくは6~10を示す量であればよく、その量は通常、水添加の場合は α -プロモイソ吉草酸ハライドに対して100~200モル%、好ましくは120~150モル%である。アンモニア水を添加する場合には、 α -プロモイソ吉草酸ハライドに対して90~150モル%、好ましくは90~120モル%で足りる。それぞれの上限値よりも多いと反応液から吹き抜けるガス量が多くなるため経済的ではなく、それぞれの下限值よりも少ないと液相部に未反応のハロゲン化アンモニウムや α -プロモイソ吉草酸ハライドが若干量残存しているの、中和が不完全となり、取得収率の低下や製品の着臭といった問題が発生するので好ましくない。また、アンモニアガスの導入温度は30~80℃、好ましくは50~70℃である。導入温度が80℃より高いと吹き抜けアンモニアガス量が増すため経済的に好ましくなく、30℃よりも低いと熱時分液の際再加熱しなければならず好ましくない。

【0015】アンモニアガスの導入後、水を添加する場合の水の添加量は α -プロモイソ吉草酸ハライド1モルに対して150g以下が好ましい。また、同様にアンモニア水を添加する場合の添加量は、水の場合と同様150g以下が好ましく、また、アンモニア水中のアンモニアは α -プロモイソ吉草酸ハライドに対して10~70モル%、好ましくは30~50モル%である。アンモニア水の添加温度は30~80℃、好ましくは50~70℃である。添加温度が80℃より高いと、アンモニアがガス化し系外へ逃げ、その結果、アンモニア量が増加するため経済的に好ましくない。30℃よりも低いと生成した α -プロモイソバレリル尿素を溶解させるために多量の溶媒が必要となり得策でない。

【0016】中和処理後は前記の如く熱時分液により、水層と有機層に分液し、 α -プロモイソバレリル尿素が溶解した有機層を通常0~20℃、好ましくは5~10℃に冷却することによって、 α -プロモイソバレリル尿素を析出させることができる。このようにして得られた α -プロモイソバレリル尿素を乾燥することにより白色、無臭の α -プロモイソバレリル尿素が製品として得られる。本発明の方法において、残存する α -プロモイソ吉草酸ハライドは無臭の α -プロモイソ吉草酸アミドへ変換されるが、この酸アミドは再結晶により容易に取り除くことができる。また、反応液中の尿素やハロゲン化アンモニウムは前記の如く熱時分液により除去することができる。従って、このようにして得られた α -プロモイソバレリル尿素は、無臭であり、かつ高品質なものであり、睡眠薬や鎮痛剤、感冒薬等の添加剤として、また農薬、医薬の原料として公知の手段により利用される。

【0017】

【実施例】以下、実施例及び比較例により本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

【0018】実施例1

酢酸エチル800グラム及び尿素178グラム(2.97モル)を反応器に仕込み60℃に加熱の後、 α -プロモイソ吉草酸クロリド240グラム(1.20モル)を20分で滴下した。同温度で2時間攪拌したのち、反応液を液体クロマトグラフにより定量分析したところ、265.6グラム(1.191モル)の α -プロモイソバレリル尿素が生成(生成収率99.0%)し、未反応の α -プロモイソ吉草酸クロリドが1.8グラム(0.75%)残存していた。この反応液に同温度でアンモニアガス28.6グラム(1.68モル)を吹き込み、水130グラムと酢酸エチルを加えて熱時分液した。分液後の有機層を冷却後、ろ過することにより白色で異臭のない α -プロモイソバレリル尿素253.5グラムが得られた(取得収率94.5%)。得られた結晶の融点は154~155℃であった。

【0019】実施例2

実施例1において反応に用いる原料として、 α -プロモイソ吉草酸クロリドの代わりに α -プロモイソ吉草酸プロミド293.5グラム(1.20モル)を用いた以外は実施例1と同様に行ない、白色で異臭のない α -プロモイソバレリル尿素254.3グラムを得た(取得収率94.8%)。得られた結晶の融点は153~154℃であった。

【0020】実施例3

実施例1において有機溶媒として酢酸エチルの代わりにプロピオン酸エチルを用いた以外は実施例1と同様に行ない、白色で異臭のない α -プロモイソバレリル尿素254.1グラムを得た(取得収率94.7%)。得られた結晶の融点は152~153℃であった。

【0021】実施例4

実施例1において有機溶媒として酢酸エチルの代わりに酢酸ブチルを用いた以外は実施例1と同様に行ない、白色で異臭のない α -プロモイソバレリル尿素247.9グラムを得た(取得収率92.4%)。得られた結晶の融点は152~153℃であった。

【0022】実施例5

実施例1において有機溶媒として酢酸エチルの代わりに塩化エチレンを用い攪拌を10時間行なった以外は実施例1と同様に行ない、白色で異臭のない α -プロモイソバレリル尿素246.8グラムを得た(取得収率92.0%)。得られた結晶の融点は151~152℃であった。

【0023】実施例6

実施例1において有機溶媒として酢酸エチルの代わりにトルエンを用いた以外は実施例1と同様に行ない、白色

7

で異臭のない α -プロモイソバレリル尿素242.0グラムを得た(取得収率90.2%)。得られた結晶の融点は151~152℃であった。

【0024】実施例7

酢酸エチル800グラム及び尿素178グラム(2.97モル)を反応器に仕込み60℃に加熱の後、 α -プロモイソ吉草酸クロリド240グラム(1.20モル)を15分で滴下した。同温度で2時間攪拌したのち、反応液を液体クロマトグラフにより定量分析したところ、 α -プロモイソ吉草酸クロリドが1.7グラム(0.7%)残存していた。この反応液に同温度でアンモニアガス22グラム(1.32モル)を吹き込み、続いて濃アンモニア水33グラム(アンモニアとして0.48モル)を添加し、熱時分液した。分液後の油層から α -プロモイソバレリル尿素を分取すると白色で異臭のない α -プロモイソバレリル尿素254.5グラムが得られた(取得収率95.1%)。得られた結晶の融点は153~154℃であった。

【0025】実施例8

実施例7において反応に用いる原料として、 α -プロモイソ吉草酸クロリドの代わりに α -プロモイソ吉草酸プロミド293.5グラム(1.20モル)を用いた以外は実施例7と同様に行ない、白色で異臭のない α -プロモイソバレリル尿素255.0グラムを得た(取得収率95.3%)。得られた結晶の融点は153~154℃であった。

【0026】実施例9

実施例7において反応に用いる溶媒として酢酸エチルの代わりにプロピオン酸エチルを用いた以外は実施例7と同様に行ない、白色で異臭のない α -プロモイソバレリル尿素253.9グラムを得た(取得収率94.9%)。得られた結晶の融点は153~154℃であった。

【0027】実施例10

実施例7において有機溶媒として酢酸エチルの代わりに酢酸ブチルを用いた以外は実施例7と同様に行ない、白色で異臭のない α -プロモイソバレリル尿素251.0グラムを得た(取得収率93.8%)。得られた結晶の融点は152~153℃であった。

【0028】実施例11

実施例7において有機溶媒として酢酸エチルの代わりに塩化エチレンを用い攪拌を10時間行なった以外は実施例7と同様に行ない、白色で異臭のない α -プロモイソバレリル尿素246.2グラムを得た(取得収率92.0%)。得られた結晶の融点は153~154℃であった。

【0029】実施例12

実施例7において有機溶媒として酢酸エチルの代わりにトルエンを用いた以外は実施例7と同様に行ない、白色で異臭のない α -プロモイソバレリル尿素241.4グ

8

ラムを得た(取得収率90.2%)。得られた結晶の融点は152~153℃であった。

【0030】比較例1

塩化エチレン400グラム及び尿素89グラム(1.48モル)を反応器に仕込み75℃の加熱の後、 α -プロモイソ吉草酸クロリド120グラム(0.60モル)を15分で滴下した。同温度で10時間攪拌したのち、反応液中の α -プロモイソバレリル尿素を液体クロマトグラフにより定量分析したところ、 α -プロモイソバレリル尿素が133.5グラム生成していた(生成収率99.88%)。この反応液に同温度で水160gと28%アンモニア水51グラム(アンモニアとして0.84モル)を加えて熱時分液した。分液後の有機層からこれを冷却することにより α -プロモイソバレリル尿素を分取すると白色の α -プロモイソバレリル尿素120.0グラムが得られた(取得収率89.7%)。得られた結晶は融点が152~153℃であり、わずかに異臭を発していた。

【0031】

【発明の効果】 α -プロモイソ吉草酸ハライドと尿素を反応させて α -プロモイソバレリル尿素を生成させる反応において、反応液へアンモニアガスを吹き込むと、水が存在しない状態でハロゲン化水素をハロゲン化アンモニウムに変換できるため、生成した α -プロモイソバレリル尿素の加水分解を防ぐことができ、従来より高収率で目的物を取得することができる。さらに反応液中に同時に残存する α -プロモイソ吉草酸ハライドは無臭の α -プロモイソ吉草酸アミドへ容易に変換でき、しかも酸アミドは処理工程において容易に取り除くことができるので、無臭の高品質の α -プロモイソバレリル尿素を取得することが可能である。

【0032】また、中和生成物のハロゲン化アンモニウム等を除去するために水やアンモニア水を添加してこれらを水層へ移すが、特にアンモニア水を用いる場合、アンモニア水を添加することにより析出していたハロゲン化アンモニウムの結晶が溶解しその中へ閉じこめられていた原料の α -プロモイソ吉草酸ハライドやハロゲン化水素を完全に酸アミド化及び中和することが可能となる。したがって、アンモニアガスの一部を取扱いの容易な、アンモニア水へ代替することにより、アンモニアガスを用いることによる同一容積でより多くの製品を作ることができ、生産性の向上と共に、アンモニア水を用いることによる中和の完全化が可能となり工業的に有利な方法になる。

【0033】また、当該反応において、反応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類を用いると、反応速度が大きくなり、本発明におけるアンモニアガスおよび水、あるいはアンモニアガスおよびアンモニア水による中和法と組み合わせると高収率、高品質の α -プロモイソバレリル尿素の製造方法とすること

ができる。

フロントページの続き

(72)発明者 矢野 健太
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