

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4104317号
(P4104317)

(45) 発行日 平成20年6月18日(2008.6.18)

(24) 登録日 平成20年4月4日(2008.4.4)

(51) Int. Cl. F 1
C07C 209/08 (2006.01) C O 7 C 209/08
C07C 211/15 (2006.01) C O 7 C 211/15
C07B 61/00 (2006.01) C O 7 B 61/00 3 0 0

請求項の数 8 (全 6 頁)

| | | | |
|-----------|-------------------------------|-----------|----------------------------------|
| (21) 出願番号 | 特願2001-332078 (P2001-332078) | (73) 特許権者 | 591180358 東ソー・エフテック株式会社 |
| (22) 出願日 | 平成13年10月30日(2001.10.30) | | 山口県周南市開成町4988番地 |
| (65) 公開番号 | 特開2003-137844 (P2003-137844A) | (74) 代理人 | 100087398 弁理士 水野 勝文 |
| (43) 公開日 | 平成15年5月14日(2003.5.14) | (74) 代理人 | 100067541 弁理士 岸田 正行 |
| 審査請求日 | 平成16年10月1日(2004.10.1) | (74) 代理人 | 100108361 弁理士 小花 弘路 |
| | | (74) 代理人 | 100103506 弁理士 高野 弘晋 |
| | | (72) 発明者 | 近藤 典久 山口県徳山市秋月4丁目10-3 |
| | | (72) 発明者 | 河田 恒佐 山口県下松市若宮町6-10 最終頁に続く |

(54) 【発明の名称】フルオロアルキルアミンの製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

ヨウ素、アミンヨウ素塩および金属ヨウ素塩から選ばれる少なくとも一種以上のヨウ素化合物の存在下に、フルオロアルキルハライドとアンモニアを反応させ、フルオロアルキルアミンを製造することを特徴とするフルオロアルキルアミンの製造方法。

【請求項2】

前記金属ヨウ素塩がヨウ化ナトリウムおよび/またはヨウ化カリウムであることを特徴とする請求項1に記載のフルオロアルキルアミンの製造方法。

【請求項3】

前記フルオロアルキルハライドが、炭素数1ないし10のフルオロアルキルハライドであることを特徴とする請求項1または請求項2に記載のフルオロアルキルアミンの製造方法。

【請求項4】

前記フルオロアルキルハライドがフルオロアルキルクロライドおよび/またはフルオロアルキルブロマイドであることを特徴とする請求項1ないし請求項3のいずれか1項に記載のフルオロアルキルアミンの製造方法。

【請求項5】

溶媒を用いて、フルオロアルキルアミンを製造することを特徴とする請求項1ないし請求項4のいずれか1項に記載のフルオロアルキルアミンの製造方法。

【請求項6】

10

20

前記溶媒が非プロトン性極性溶媒であることを特徴とする請求項5に記載のフルオロアルキルアミンの製造方法。

【請求項7】

前記非プロトン性極性溶媒がN-メチルピロリドン、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノンおよびスルホランから選ばれる少なくとも1種であることを特徴とする請求項6に記載のフルオロアルキルアミンの製造方法。

【請求項8】

前記フルオロアルキルハライドのフルオロアルキル基が、2,2,2-トリフルオロエチル基であることを特徴とする請求項1ないし請求項7のいずれか1項に記載のフルオロアルキルアミンの製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は医薬品などの中間体などに有用なフルオロアルキルアミンの製造方法に関する。さらに詳しくは、ヨウ素化合物の存在下に、フルオロアルキルハライドとアンモニアを反応させ、フルオロアルキルアミンを効率的に製造する方法に関する。

【0002】

【従来の技術】

フルオロアルキルアミンのような含フッ素アミン化合物は、医薬品などの中間体として極めて有用な化合物である。これまで、フルオロアルキルアミンの製造方法として、対応するニトロ化合物またはニトリル化合物などを水素化還元する方法、対応するアミド化合物を金属水素化物で還元する方法、または対応するハライドとアンモニアを反応する方法が知られている。

【0003】

例えば、Izu. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim. 2, 250(1966)、J. Amer. Chem. Soc., 65, 1458(1943)および米国特許第3532755号明細書には、対応するニトロ化合物またはニトリル化合物を水素化還元し、所望のフルオロアルキルアミンを選択的に得ようとする技術が開示されている。また、J. Chem. Soc., 4014(1952)、Can. J. Chem., 32, 639(1954)およびJ. Org. Chem., 24, 1256(1959)には対応するアミド化合物を金属水素化物により還元し、所望のフルオロアルキルアミンを選択的に得ようとする技術が開示されている。しかし、開示された製造プロセスでは、対応するニトロ化合物、ニトリル化合物およびアミド化合物が非常に高価であるとか、入手が困難であるため、工業的な製造方法としては必ずしも適当ではない。

【0004】

さらに、J. Org. Chem., 19, 391(1954)、Ind. Eng. Chem., 48, 209(1956)、および米国特許第4618718号明細書には、フルオロアルキルアミンとしてトリフルオロエチルクロライドとアンモニアを反応し、トリフルオロエチルアミンを選択的に得ようとする技術が開示されている。トリフルオロエチルクロライドは、工業的に入手可能であるが、対応するフルオロアルキルアミンを製造するための反応時間が極めて長い、収率が低いなどの問題点があり、工業的な製造方法として優れた方法とは言い難い。一方、米国特許第2348321号明細書には、対応するハライドとアンモニアを反応した例が記載されているが、反応時間が短いものの、反応圧力および反応収率に関する記述は全くない。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】

本発明が解決しようとする課題は、フルオロアルキルハライドとアンモニアを反応し、対応するフルオロアルキルアミンを効率的に製造する方法を提供することである。

【0006】

【課題を解決するための手段】

本発明者は、このような現状に鑑み、鋭意検討を行った。その結果、ヨウ素化合物の存在下に、フルオロアルキルハライドとアンモニアを反応すると、驚くべきことに、公知の

10

20

30

40

50

反応条件下でも反応時間を著しく短縮でき、かつ高い収率が得られることを見出し、本発明を完成した。

【0007】

すなわち、本発明は、ヨウ素化合物の存在下に、フルオロアルキルハライドとアンモニアを反応させ、フルオロアルキルアミンを製造することを特徴とするフルオロアルキルアミンの製造方法に関するものである。

【0008】

【発明の実施形態】

以下、本発明を詳細に説明する。

【0009】

本発明は、ヨウ素化合物の存在下に、フルオロアルキルハライドとアンモニアを反応させ、対応するフルオロアルキルアミンを製造する。

【0010】

本発明において、原料に使用するフルオロアルキルハライドのフルオロアルキル基は、炭素数が1から10の含フッ素炭化水素である。これらのフルオロアルキル基の例としては、フッ素原子を含むメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、シクロプロピル基、ブチル基、イソブチル基、ヘキシル基、シクロヘキシル基、オクチル基、デシル基等が挙げられる。これらのフルオロアルキル基に含まれるフッ素原子の数と位置は限定されない。これらのうち、好ましいフルオロアルキル基は、2, 2 - ジフルオロエチル、2, 2, 2 - トリフルオロエチル、1, 2, 2, 2 - テトラフルオロエチル、3, 3, 3 - トリフルオロプロピル、2, 2, 3, 3, 3 - ペンタフルオロプロピルが挙げられる。

【0011】

本発明のフルオロアルキルハライドとしては、フルオロアルキルクロライドおよび/またはフルオロアルキルブロマイドを挙げることができる。

【0012】

本発明において触媒として用いるヨウ素化合物は、ヨウ素、アミンヨウ素塩、金属ヨウ素塩から選ばれた少なくとも一種以上である。ヨウ素は、市販の固体試薬をそのまま使用できる。アミンヨウ素塩としては、アンモニア、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジメチルベンジルアミンなどの3級アルキルアミン類、パーメチルエチレンジアミン類などのアミンのヨウ素塩が挙げられる。金属ヨウ素塩としては、ナトリウム、カリウム、リチウムなどのアルカリ金属、カルシウム、マグネシウム、バリウムなどのアルカリ土類金属、アルミニウム、亜鉛などの両性金属などのヨウ素塩が挙げられる。これらのうち、低価格で入手しやすく、取扱いが容易で溶媒に対する溶解度が大きく、さらに毒性が少なくその塩化物は廃棄できる点で、好ましいものはヨウ化ナトリウムおよび/またはヨウ化カリウムである。

【0013】

本発明において、必要なら溶媒が用いられる。使用できる溶媒は、水、アンモニア、メタノール、エタノール、n - プロパノール、イソプロパノール、グリコール、トリエチレングリコール等のアルコール類、アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン等のケトン類、ジクロロメタン、ジブromoメタン、クロロホルム、ブromoホルム、四塩化炭素、1, 2 - ジクロロエタン、1, 1, 2 - トリクロロエタン等のハロゲン化炭化水素、ジメチルエーテル、ジエチルエーテル、1, 4 - ジオキサン、テトラヒドロフラン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、その他スルホラン、ジメチルアセトアミド、ジメチルホルムアミド、N - メチルピロリドンまたは1, 3 - ジメチル - 2 - イミダゾリジノン等の非プロトン性極性溶媒が挙げられる。これらのうち好ましくは、極性が高く、高温でも分解しやすく、高沸点で基質およびヨード化合物をよく溶解し、トリフルオロエチルアミンに対する溶解度が大きく、材質に対する腐食性が少ない点で、N - メチルピロリドン、1, 3 - ジメチル - 2 - イミダゾリジノンまたはスルホランである。

【0014】

10

20

30

40

50

本発明によれば、反応方式は、連続反応、バッチ反応のいずれでも差し支えないが、バッチ反応を例にとれば、前記の原料を加圧反応器に仕込み、加温し反応を行えばよい。

【0015】

まず、原料の仕込みにあたり、溶媒およびヨウ素化合物を仕込む。溶媒の使用量とは、フルオロアルキルハライド1モルに対して、0.5~10.0モルであり、好ましくは、1.0~3.0モルである。また、ヨウ素化合物の使用量は、フルオロアルキルハライド1モルに対して0.01~30モルであるが、好ましくは0.1~5モルである。0.01モル未満では、反応速度および収率の向上は認められない。また、30モルを超えて用いても、反応速度および収率の向上は認められず、経済的でない。

【0016】

次いで、加圧容器を不活性ガスで置換する。使用できる不活性ガスとしては、窒素、アルゴン、水素などを挙げることができる。この後、原料のフルオロアルキルハライド、およびアンモニアを仕込む。この時、用いるアンモニア量は、フルオロアルキルハライド1モルに対して、2.0モル以上、好ましくは2.5~4.0モルである。余りに過剰の使用は、反応圧力を上昇させるため好ましくない。原料を充填した加圧容器は、加温して攪拌しながら反応を開始する。反応温度は、特に限定されるものではないが、通常120~260であり、より好ましくは180~220である。攪拌速度は、攪拌が十分行われるように適宜選択される。反応時間は、特に限定されるものではないが、通常4~10時間で反応は完結する。また、反応圧力は、反応に使用する基質の種類、アンモニア量、および溶媒の量や種類によるが、通常20~150KPaである。反応終了後、加圧反応器は、十分冷却し、過剰なアンモニア、残存する不活性ガス、残っていれば未反応の原料などをパージして、反応液を回収する。この反応液から、定法により所望の反応生成物としてを得ることができる。

【0017】

【実施例】

以下、実施例により本発明を具体的に説明するが、本発明はこれら実施例のみに限定されるものではない。以下に、実施例、比較例に用いた化合物の名称とその略号を示す。

【0018】

T F E C : 2, 2, 2 - トリフルオロエチルクロライド

T F E B : 2, 2, 2 - トリフルオロエチルブロマイド

T F A N : 2, 2, 2 - トリフルオロエチルアミン

B T F A N : ビス(2, 2, 2 - トリフルオロエチル)アミン

実施例 1

温度計、攪拌器付き300ミリリットルのステンレス製反応容器に、T F E C 72 g、ヨウ化ナトリウム5 gおよび1, 3 - ジメチル - 2 - イミダゾリジノン105 gを仕込み、アンモニアガス37 gを添加した。反応温度を200に保ち、8時間反応して反応液を得た。反応中に圧力は99 KPaから53 KPaに変化した。得られた反応液の一部を採取し、定法通りガスクロマトグラフィーにより分析したところ、T F E Cの転化率が99.4%、収率がT F A N 90.6%、B T F A N 2.5%であった。

実施例 2

実施例1と同様に、T F E C 72 g、ヨウ化ナトリウム5 gおよびN - メチルピロリドン91 gを仕込み、アンモニアガス39 gを添加した。反応温度を200に保ち、8時間反応して反応液を得た。反応中に圧力は93 KPaから46 KPaに変化した。得られた反応液の一部を採取し、定法通りガスクロマトグラフィーにより分析したところ、T F E Cの転化率が97.5%、収率がT F A N 88.2%、B T F A N 1.9%であった。

実施例 3

実施例1と同様に、T F E B 99 g、ヨウ化ナトリウム5 gおよび1, 3 - ジメチル - 2 - イミダゾリジノン105 gを仕込み、アンモニアガス39 gを添加した。反応温度を200に保ち、8時間反応して反応液を得た。反応中に圧力は101 KPaから52 KPaに変化した。得られた反応液の一部を採取し、定法通りガスクロマトグラフィーにより

10

20

30

40

50

分析したところ、TFECの転化率が99.8%、収率がTFAN91.5%、BTFA N1.7%であった。

比較例 1

実施例 1と同様に、TFEC 72 g および 1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン 105 g を仕込み、アンモニアガス 37 g を添加した。反応温度を 200 に保ち、8 時間反応して反応液を得た。反応中に圧力は 101 KPa から 68 KPa に変化した。得られた反応液の一部を採取し、定法通りガスクロマトグラフィーにより分析したところ、TFECの転化率が82.3%、収率がTFAN73.8%、BTFA N0.9%であった。

比較例 2

比較例 1と同様に、TFEC 72 g および 1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン 105 g を仕込み、アンモニアガス 37 g を添加した。反応温度を 200 に保ち、48 時間反応して反応液を得た。反応中に圧力は 101 KPa から 61 KPa に変化した。得られた反応液の一部を採取し、定法通りガスクロマトグラフィーにより分析したところ、TFECの転化率が91.0%、収率がTFAN80.9%、BTFA N1.2%であった。

【0019】

【発明の効果】

フルオロアルキルハライドとアンモニアを反応させて、対応するフルオロアルキルアミンを製造するプロセスでは、反応が非常に遅く、長時間反応させても転化率および収率が向上しないという問題があった。本発明により、ヨウ素化合物の存在下で本反応を行うと、反応時間が短縮でき、転化率および収率を改善することができる。このため、トリフルオロアルキルアミンを原料とする有用な医薬品の製造コストを低減することができ、その経済的効果は大きい。

10

20

フロントページの続き

(72)発明者 荒井 昭治
山口県徳山市遠石 3 - 8 - 5 2

審査官 品川 陽子

(56)参考文献 米国特許第 0 4 6 1 8 7 1 8 (U S , A)
特開 2 0 0 1 - 2 3 3 8 3 8 (J P , A)
特公昭 4 9 - 0 0 6 3 1 1 (J P , B 1)

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

C07C 209/08

C07C 211/15

C07B 61/00

CA(STN)