

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2019-142803

(P2019-142803A)

(43) 公開日 令和1年8月29日(2019.8.29)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>CO7C 209/58 (2006.01)</b>	CO7C 209/58	4H006
<b>CO7C 211/46 (2006.01)</b>	CO7C 211/46	4H039
<b>CO7C 211/58 (2006.01)</b>	CO7C 211/58	
<b>CO7C 211/61 (2006.01)</b>	CO7C 211/61	
<b>CO7C 211/52 (2006.01)</b>	CO7C 211/52	

審査請求 未請求 請求項の数 4 O L (全 8 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2018-27938 (P2018-27938)	(71) 出願人	597065329
(22) 出願日	平成30年2月20日 (2018.2.20)		学校法人 龍谷大学
			京都府京都市伏見区深草塚本町67番地
		(74) 代理人	110000914
			特許業務法人 安富国際特許事務所
		(72) 発明者	兵藤 憲吾
			滋賀県大津市瀬田大江町横谷1-5 学校法人 龍谷大学内
		Fターム(参考)	4H006 AA02 AC52 BA50 BA52 BA66
			BB14 BJ50 BM73 BP30 BU26
			RA06 RB04
			4H039 CA71

(54) 【発明の名称】 第一級アミン化合物の製造方法

(57) 【要約】

【課題】煩雑な手順が必要でなく、また、毒性の高いアジ化ナトリウム等を使用する必要のない、簡便な第一級アミン化合物の製造方法を提供する。

【解決手段】ケトン化合物およびオキシム化合物を、アルコールと酸触媒の存在下で反応させる工程を含むことを特徴とする第一級アミン化合物の製造方法に関する。また、酸触媒が、塩酸、硫酸、メタンスルホン酸、カンファースルホン酸、トシル酸一水和物、トリフルオロメタンスルホン酸、または、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体であることが好ましい。

【選択図】なし

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

ケトン化合物およびオキシム化合物を、アルコールおよび酸触媒の存在下で反応させる工程を含むことを特徴とする第一級アミン化合物の製造方法。

## 【請求項 2】

酸触媒が、塩酸、硫酸、メタンスルホン酸、カンファースルホン酸、トシル酸一水和物、トリフルオロメタンスルホン酸、または、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体である請求項 1 に記載の第一級アミン化合物の製造方法。

## 【請求項 3】

アルコールが、メタノール、エタノール、または、1 - プロパノールである請求項 1 または 2 に記載の第一級アミン化合物の製造方法。

10

## 【請求項 4】

オキシム化合物が、O - ベンゼンスルホニル - アセトヒドロキサム酸エステル誘導体である請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載の第一級アミン化合物の製造方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、医薬品、農薬、化粧品、香料、合成繊維及びそれらの原材料として有用な第一級アミン化合物の製造方法に関する。

20

## 【背景技術】

## 【0002】

ケトン化合物からアミン化合物を合成する方法として、ケトオキシムをケトン化合物より調製後、ベックマン転位によってアミド化合物へと変換し、その後加水分解によってアミン化合物へと変換する方法が知られている（非特許文献 1）。しかしながら、ケトン化合物からアミド化合物を合成する際に、ケトオキシムを別途調製した後に、単離する必要があり、手間がかかるという問題がある。また、ケトオキシムからベックマン転位によってアミド化合物を合成する際に、高温かつ強酸性条件を必要とする。

## 【0003】

一方、ケトン化合物を酸化してカルボン酸とした後、アジ化ナトリウムを用いたクルチウス転位によってアミン化合物へ変換する方法が知られている（非特許文献 2）。しかしながら、毒性が高いアジ化ナトリウムを使用する必要がある。

30

## 【先行技術文献】

## 【非特許文献】

## 【0004】

【非特許文献 1】 G . Bourger y , P . Dostert , A . Lacour , M . Langloison , B . Pourrias , J . Tisne - Versailles , J . Med . Chem . 1981 , 24 , 159 - 167 .

【非特許文献 2】 S . A . Munk , D . A . Harcourt , P . N . Arasasingham , J . A . Burke , A . B . Kharlamb , C . A . Manlapaz , E . U . Padillo , D . Roberts , E . Runde , L . Williams , L . A . Wheeler , M . E . Garst , J . Med . Chem . 1997 , 40 , 18 - 23 .

40

## 【発明の概要】

## 【発明が解決しようとする課題】

## 【0005】

本発明は、煩雑な手順が必要でなく、また、毒性の高いアジ化ナトリウム等を使用する必要のない、簡便な第一級アミン化合物の製造方法を提供することを目的とする。

## 【課題を解決するための手段】

50

## 【 0 0 0 6 】

本発明者は、ケトン化合物からの直接的な第一級アミン化合物を合成することを目指し、トシル酸一水和物を触媒に用いたケトン類へのトランスオキシム化およびベックマン転位および加アルコール分解を経るアミン化合物の製造方法を見出し、本発明を完成した。酸触媒とアルコールによって、反応剤であるオキシム化合物から原料であるケトン化合物へオキシム転移を起こし、その後ベックマン転位して生成した転位体とアルコールとの加アルコール分解によって、第一級アミン化合物が合成される。

## 【 0 0 0 7 】

すなわち、本発明は、ケトン化合物およびオキシム化合物を、アルコールおよび酸触媒の存在下で反応させる工程を含むことを特徴とする第一級アミン化合物の製造方法に関する。

10

## 【 0 0 0 8 】

酸触媒が、塩酸、硫酸、メタンスルホン酸、カンファースルホン酸、トシル酸一水和物、トリフルオロメタンスルホン酸、または、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体であることが好ましい。

## 【 0 0 0 9 】

アルコールが、メタノール、エタノール、または、1-プロパノールであることが好ましい。

## 【 0 0 1 0 】

オキシム化合物が、O-ベンゼンスルホニル-アセトヒドロキサム酸エステル誘導体であることが好ましい。

20

## 【 発明の効果 】

## 【 0 0 1 1 】

本発明では、ケトン化合物およびオキシム化合物を、アルコールと酸触媒の存在下で反応させただけで、ケトン化合物から対応する第一級アミン化合物を一段階の反応で合成することができる。得られた第一級アミン化合物は、医薬品、農薬、化粧品、香料、合成繊維およびそれらの原材料として有用である。

## 【 発明を実施するための形態 】

## 【 0 0 1 2 】

本発明の第一級アミン化合物の製造方法は、ケトン化合物およびオキシム化合物を、アルコールおよび酸触媒の存在下で反応させる工程を含むことを特徴とする。酸素置換された安定なオキシム化合物を酸素置換されたヒドロキシルアミン等価体とみなし、簡便でかつ温和な条件のもとケトン化合物から第一級アミン化合物を製造する。プレステッド酸触媒とアルコールによって酸素置換されたアセトヒドロキサム酸エチルからケトン化合物へのトランスオキシム化反応が進行し、酸素置換されたケトオキシムが合成され、さらにケトオキシム中間体が酸触媒によってベックマン転位を起こして生成した転位体とアルコールによる加アルコール分解より、第一級アミン化合物へと化学反応する。

30

## 【 0 0 1 3 】

ケトン化合物は、カルボニル基を有する限り特に限定されないが、たとえば、アセトフェノン、1-アセトナフトン、2-アセトナフトン、6-メトキシ-2-アセトナフトンなどのアセトナフトン、2-メチルアセトフェノン、3-メチルアセトフェノン、4-メチルアセトフェノンなどのメチルアセトフェノン、4-メトキシアセトフェノン、トリメトキシアセトフェノンなどのメトキシアセトフェノン、4-クロロアセトフェノンなどのクロロアセトフェノン、4-ブロモアセトフェノン、2-ブロモアセトフェノンなどのクロロアセトフェノン、4-ニトロアセトフェノンなどのニトロアセトフェノン、4-トリフルオロメチルアセトフェノンなどのトリフルオロメチルアセトフェノン、エチルフェニルケトン、4-ニトロアセトフェノンなどのニトロアセトフェノン、メチルフェニルケトン、ベンゾフェノン、シクロドデカノン、プロピオフェノン、イソブチロフェノン、2-アセチルチオフェンなどのアセチルチオフェン、2-ドデカノンなどのドデカノンなどが挙げられる。なかでも、反応性の点で、芳香環上に電子供与性置換基を有するアセトア

40

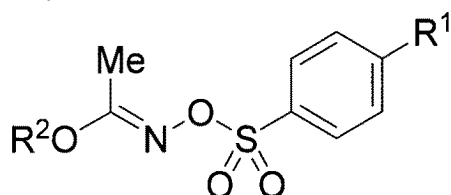
50

ミノフェン類が好ましい。

【0014】

オキシム化合物は、 $>C=N-OH$ で表される構造を有する限り特に限定されないが、たとえば、下記化学式

【化1】



(式中、 $R^1$ はH、 $CF_3$ 、または、 $OCH_3$ であり、 $R^2$ は $CH_3$ 、 $C_2H_5$ 、または、 $C_3H_7$ である。)

で表されるO-ベンゼンスルホニル-アセトヒドロキサム酸エステル誘導体、O-4-トリフルオロメチルベンゼンスルホニル-アセトヒドロキサム酸エステル誘導体、O-ジフェニルホスフィニル-アセトヒドロキサム酸エステル誘導体などが挙げられる。なかでも、反応収率の点で、上記化学式で表されるO-ベンゼンスルホニル-アセトヒドロキサム酸エステル誘導体、O-4-トリフルオロメチルベンゼンスルホニル-アセトヒドロキサム酸エステル誘導体が好ましい。

【0015】

アルコールは特に限定されないが、たとえばメタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール、イソブタノールなどが挙げられる。なかでも、反応性の点で、メタノール、エタノール、1-プロパノールが好ましい。

【0016】

アルコールは溶媒として使用することもでき、他の有機溶媒、たとえば塩化メチレン、クロロホルム、ヘキサン、トルエン、ジエチルエーテル、ヘキサン、トルエン、アセトニトリル、メタノール、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、アセトン、ジメチルホルムアルデヒドなどと併用することもできる。なお、水は非存在下であることが好ましい。

【0017】

酸触媒は特に限定されず、酸そのものだけでなく、その金属塩も含まれる。たとえば、塩酸、硫酸、メタンスルホン酸、カンファースルホン酸、トシル酸一水和物、トリフルオロメタンスルホン酸、ビストリフルオロメタンスルホンイミド、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体、トリフルオロメタンスルホン酸スカンジウム(III)、トリフルオロメタンスルホン酸鉄(III)、トリフルオロメタンスルホン酸銅(II)、トリフルオロメタンスルホン酸ビスマス(III)、四塩化チタン、三塩化鉄などが挙げられる。なかでも、反応時間の点で、塩酸、硫酸、メタンスルホン酸、カンファースルホン酸、トシル酸一水和物、トリフルオロメタンスルホン酸、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体が好ましい。

【0018】

ケトン化合物に対するオキシム化合物の添加量は、ケトン化合物1モルに対して1~10モルが好ましく、1~2モルがより好ましい。1モル未満では、反応が完結しなくなる傾向がある。

【0019】

酸触媒の添加量は、ケトン化合物1モルに対して0.0025~1モルが好ましく、0.025~0.10モルがより好ましい。0.0025モル未満では、アミン化合物が生成しないため、反応が進まなくなる傾向がある。1モルを超えても、反応の促進効果は小さく、経済性を損なう傾向がある。

【0020】

反応温度は特に限定されないが、0~40℃が好ましく、20~30℃がより好ましい。0℃を下回ると、アミド化合物の収率が低下し、反応が完結しない傾向がある。40℃を

20

30

40

50

超えても、収率の向上も小さく、エネルギーの消費を増大させる傾向がある。また、反応時間も特に限定されないが、1～48時間が好ましく、24～48時間がより好ましい。1時間未満では、反応が完結しない傾向がある。48時間を超えても、収率の向上も小さく、時間を消費するのみとなる傾向がある。

【0021】

本発明の製造方法によって得られたアミド化合物は、医薬品、農薬、化粧品、香料、合成繊維およびそれらの原材料として有用である。

【実施例】

【0022】

以下、本発明の実施例について説明するが、本発明は、以下の実施例に限定されない。

10

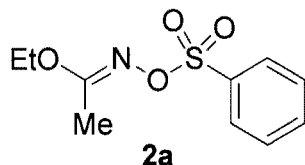
【0023】

合成例1 O-ベンゼンスルホニル-アセトヒドロキサム酸エチル(化合物2a)の合成  
室温で、アルゴン雰囲気下、20mLフラスコ(攪拌子入)にアセトヒドロキサム酸エチル(200mg、1.94mmol、1.0eq.)、塩化ベンゼンスルホニル(0.33mL、2.62mmol、1.35eq.)、トリエチルアミン(0.39mL、2.81mmol、1.45eq.)、テトラヒドロフラン(6.4mL、0.30M)を加え、室温で1時間、攪拌した。その後、飽和塩化アンモニウム水溶液で反応を停止し、テトラヒドロフランを減圧留去後に、ジエチルエーテル(20mL×3回)を用いて抽出を行い、有機相を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムを用いて乾燥した。硫酸ナトリウムを綿栓濾過で濾別し、減圧下溶媒を留去してNMR(CDC1<sub>3</sub>)を測定した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(関東化学 silica gel 60(40-50μm)、ヘキサン/酢酸エチル=95/5)で精製し、白色のO-ベンゼンスルホニル-アセトヒドロキサム酸エチル(化合物2a)を376mg(収率80%)得た。化合物2aのNMRデータは、以下の通りである。

20

【0024】

【化2】



【0025】

2a: <sup>1</sup>H-NMR(400Hz、CDC1<sub>3</sub>) 1.22(t, J=7.1Hz, 3H), 2.02(s, 3H), 3.97(q, J=7.1Hz, 2H), 7.54(d, J=7.5Hz, 2H), 7.67(d, J=7.5Hz, 1H), 7.97(d, J=7.5Hz, 2H); <sup>13</sup>C-NMR(CDC1<sub>3</sub>, 100MHz) 14.8, 15.8, 64.7, 129.6, 134.6, 136.3, 170.8.

【0026】

実施例1 6-メトキシ-2-ナフチルアミン(化合物3a)の合成

室温、アルゴン雰囲気下、試験管(攪拌子入)に6'-メトキシ-2'-アセトナフトン(100mg、0.50mmol、1.0eq.)、トシル酸一水和物(4.8mg、0.0250mmol、5.0mol%)、メタノール(0.50mL、1.0M)、O-ベンゼンスルホニル-アセトヒドロキサム酸エチル(146mg、0.60mmol、1.2eq.)を加え、室温で24時間攪拌した。その後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液3mLを加え、10分攪拌し、酢酸エチル10mLで3回抽出を行った。集めた有機相を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。その後、硫酸ナトリウムを除き、減圧下溶媒を留去してNMRを測定した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(関東化学株式会社製、silica gel 60(40-50μm)、トルエン/ヘキサン=9/1)で精製し、白色の6-メトキシ-2-ナフチルアミン(化合物3a)を77.9mg(収率90%)得た。

40

50

## 【0027】

化合物 3 a の NMR データは、以下の通りである。

$^1\text{H}$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, ppm) 7.55 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.07 - 7.02 (m, 2H), 6.93 - 6.90 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.69 (br, 2H)

$^{13}\text{C}$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, ppm) 155.5, 142.4, 130.3, 128.7, 128.0, 127.4, 119.0, 118.8, 109.3, 106.2, 55.4

LC-MS (ESI, positive) m/z calcd for C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>N O<sup>+</sup> [M+H]: 174.09, found 174.10.

## 【0028】

本発明を利用して合成した第一級アミン化合物を以下の表 1 に示す。

## 【0029】

## 【表 1】

Entry	1	3 Yield (%)	Entry	1	3 Yield (%)
1 <sup>a)</sup>		 90	6 <sup>b)</sup>		 69
2		 62	7 <sup>b)</sup>		 72
3		 49	8 <sup>c)</sup>		 30
4		 84	9		 47
5 <sup>b)</sup>		 73	10 <sup>b)</sup>		 36

a) MeOH was used as the solvent. b) Reflux conditions. c) Boc-protection was performed after reaction.

## 【0030】

芳香族ケトンに対しては特に高収率で反応が進行した。置換基の位置や立体的に大きいナフタレン環についても良好な反応性を示した。電子的特性として電子供与性置換基の場合は、高い収率が得られるが、電子求引性置換基の時は、転位が進みにくく加熱を要する。鎖状脂肪族ケトンについても反応は進行する。また化合物 3 c は、有機電子素子の原材料にもなる有用物質である。

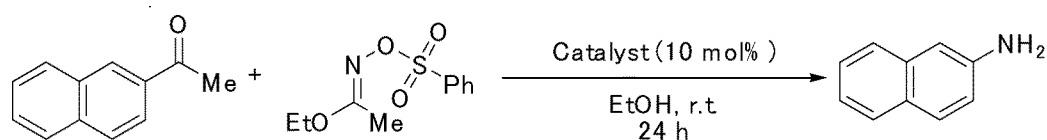
## 【0031】

## 実施例 2

表 2 に、2 - アセトナフトンから 2 - ナフチルアミンを合成する反応における種々の触媒を検討した結果を示す。entry 1 は、酸触媒を使用していないため、比較例に該当し、酸触媒が存在しないと、第 1 級アミン化合物を合成することができなかった。一方、触媒として、塩酸 (HCl)、硫酸 (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、メタンスルホン酸 (MsOH)、カンファースルホン酸 (CSA)、トシル酸一水和物 (TsOH·H<sub>2</sub>O)、トリフルオロメタンスルホン酸 (TfOH)、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体 (BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O) を使用すると、高い収率で第一級アミン化合物を合成することができた。

## 【0032】

【表 2】



1			2a			3		
Entry	Catalyst	Yield (%)	Entry	Catalyst	Yield (%)	Entry	Catalyst	Yield (%)
1	-	0	6	CSA	82			
2	TFA	40	7	TsOH·H <sub>2</sub> O	86			
3	conc. HCl	82	8	TfOH	85			
4	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	85	9	BF <sub>3</sub> ·Et <sub>2</sub> O	79			
5	MsOH	89						

## 【0033】

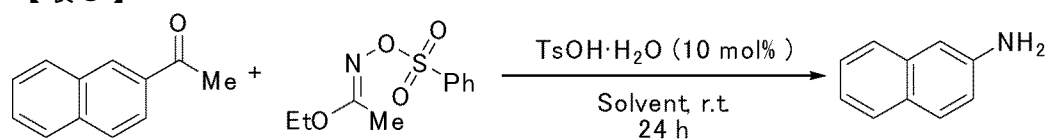
## 実施例 3

表 3 に、2 - アセトナフトンから 2 - ナフチルアミンを合成する反応における種々の溶媒を検討した結果を示す。entry 4 は、アルコールを使用していないため、比較例に該当し、アルコールが存在しないと、第 1 級アミン化合物を合成することができなかった。一方、アルコールとして、メタノール、エタノール、または 1 - プロパノールを使用すると、高い収率で第 1 級アミン化合物を合成することができた。

20

## 【0034】

【表 3】



1			2a			3		
Entry	Solvent	Yield (%)	Entry	Solvent	Yield (%)	Entry	Solvent	Yield (%)
1	MeOH	83						
2	EtOH	86						
3	n-PrOH	40						
4	CH <sub>3</sub> CN	0						

## 【産業上の利用可能性】

## 【0035】

本発明によれば、ケトン化合物から対応する第 1 級アミン化合物を一段階の反応で合成することができる。得られた第 1 級アミン化合物は、医薬品、農薬、化粧品、香料、合成繊維およびそれらの原材料として有用である。

40

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード(参考)
C 0 7 C 217/94	(2006.01)	C 0 7 C	217/94	
C 0 7 C 217/84	(2006.01)	C 0 7 C	217/84	
C 0 7 C 213/02	(2006.01)	C 0 7 C	213/02	
C 0 7 C 271/12	(2006.01)	C 0 7 C	271/12	
C 0 7 C 269/04	(2006.01)	C 0 7 C	269/04	
C 0 7 B 61/00	(2006.01)	C 0 7 B	61/00	3 0 0