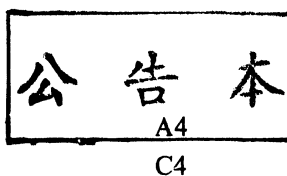


申請日期	87-8-1
案 號	87112697
類 別	B01J 3/00, 197D 2/00



(以上各欄由本局填註)

580408

發明專利說明書		
一、發明 名稱	中 文	具有超親核性第4位取代基之吡啶催化劑 及其製法
	英 文	SUPERNUCLEOPHILIC 4-SUBSTITUTED-PYRIDINE CATALYSTS, AND PROCESSES USEFUL FOR PREPARING SAME
二、發明 人	姓 名	(1) 喬 · W · 柯蒂斯 (5) 馬魯戴 · 貝拉蘇布拉曼 (2) 查爾斯 · R · 霍珀 (6) 喬爾 · R · 卡爾文 (3) 雷米亞 · 默魯根 (7) 埃里克 · F · V · 斯克里文 (4) L · 馬克 · 赫克斯特
	國 籍	美 國
住、居所	住、居所	(1) 美國印第安那州普蘭菲爾德市哈尼斯馬克廣場7723號 (2) 美國印第安那州普蘭菲爾德市威廉斯路5976號 (3) 美國印第安那州印第安那波里市阿克治路9022號 (4) 美國印第安那州丹維市紅-奧克路6424號 (5) 美國印第安那州印第安那波里市莫納路公寓D6319號 (6) 美國印第安那州卡爾梅市北美第31街15708號 (7) 美國印第安那州格林伍德市拉齊路515號
	代 表 人 姓 名	R · D · 麥克尼利
三、申請人	姓 名 (名稱)	雷利工業公司 (Reilly Industries, Inc.)
	國 籍	美 國
住、居所 (事務所)	住、居所 (事務所)	美國印第安那州印第安那波里市北米立第安街 300號
	代 表 人 姓 名	R · D · 麥克尼利

裝

訂

線

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
I P C分類：

A6
B6

本案已向：

美 國 (地區) 申請專利，申請日期：1997-8-1 案號：60/054,473 ☒有 ☐無主張優先權
1997-8-1 60/055,086

有關微生物已寄存於：，寄存日期：，寄存號碼：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝
訂
線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明()

發明之背景

本發明通常關於製備及使用第4位取代之吡啶化合物之領域，特別是關於超親核性第4位取代之吡啶催化劑之新穎形式，及用於製備該催化劑及其他第4位取代之吡啶之親核性取代方法。

關於進一步的背景，已知許多在第4位負載胺基(希望是第三胺基)之吡啶具有超親核性，使之極有利於用作鹽化及其他反應之催化劑。例如，化合物4-N,N-二甲基胺基吡啶(DMAP)被全世界大規模用於醫藥及農業工業方面之鹽化及其他反應。歷史上，製備第4位取代之吡啶如DMAP具有若干挑戰性。

例如，全世界已進行大量研究以發現有效手段供在吡啶環之第4位之一基轉化成另一基。早期研究員希望直接將游離吡啶基暴露在適當試劑下可造成第4位之有效修飾。然而，結果發現在第4位之大部份修飾僅以極端狀況為代價發生。例如，2-溴吡啶可藉與氫氧化銨之反應轉化成2-胺基吡啶，但僅在200℃高溫及壓力下實施。(Den Hertog等人，Rec. Trav. Chim., 51, 381(1932)。同樣，二甲基胺僅在壓力及150℃下與4-氯吡啶反應(L. Pentimalli, Gass, Chem. Ital., 94, 902(1964))，一種不適用於商業規模之方法。同樣不適用於商業規模者為鈉或鉀鹽胺與金屬甲基苯胺於醚溶劑或液態氨中之反應，如Hauser, J. Org. Chem., 15, 310(1949)所述。N-吡啶基-4-吡啶鎘氯鹽酸鹽或4-苯氧基吡啶曾與親核基反應以置換在第4位(D.

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 ()

Jerchel等人, Chem. Ben., 91, 1266(1958))。然而, 此等起始吡啶物質自商業觀點難以除去, 因此該等方法若考慮大規模時, 將形成問題。

鑒於直接在游離鹼吡啶上之第4位取代之困難性, 許多方法已被發展, 其中吡啶環之第4位(或第2位)係藉修飾吡啶之環狀氮而活化成傾向親核性取代。該等方法已知為活化-取代-去活化之方法, 迄今涉及吡啶基質之N-氧化或季銨化, 已知其均對第2及第4環位傾向親核性攻擊及排除在此等位置之離基具有活化作用。N-氧化作為活化吡啶之第2及第4環位元手段遠較季銨化之研究少。此可能由於由N-氧化提供之活化程度低於季銨化者。在後者領域中, 已知在第4位取代之吡啶如4-氟基吡啶可用烷基碘(例如甲基碘)季銨化並與氨反應以形成對應4-胺基吡啶。Metzger等人., J. Org. Chem., 41(15), 2621(1978)。然而, 該四級烷基之去季銨化具有問題, 因為僅有相對高熱值試劑如三苯膦/二甲基甲醯胺(Aumann等人., J. Chem. Soc. Chem. Commun., 32, (1973)), 三苯膦/乙腈(Kutney等人., Synth. Commun., 5(2), 119(1975))及二重氮雙環壬烷/二甲基甲醯胺或硫脲(Ho, Synth. Commun., 3, 99(1973))曾報導過, 此等方法在工業規模上具有顯著困難性。

最近, 研究成果採用季銨活化之第4位取代方法, 其實際上對商業規模具有更大優點。例如, 美國專利4158093號, Bailey等人說明一種方式, 其中第4位被取代之吡啶鹼係在強酸存在下用2-或4-乙烯吡啶季銨化以得吡啶乙基

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 ()

季銨鹽。此活化四級形式再在第4位受親核性取代，然後在苛性鹼存在下去季銨化。

Nummy之美國專利4672121號及4772713號說明之方法，其中第4位取代之吡啶鹼係與丙烯鹽胺或烷基丙烯鹽胺反應作為季銨化試劑，所得胺基甲鹽基四級物(quat)或自其之衍生物在第4位受親核性置換，接著再予以去季銨化。在此二件專利案中，季銨化係在強酸存在下進行，而取代及去季銨化則在強鹼如鹼金屬氫氧化物或碳酸鹽或強脙鹼存在下進行。

上述研究成果在過去15年於成功商業化及世界性使用超親核性催化劑，DMAP方面已達顛峰，且對類似有用的第4位取代之吡啶化合物開啟大門。然而，對新穎改良之第4位取代吡啶之方法及改良之產品形式仍有需求。所欲方法需要使用迅速可得之起始物質及試劑，同時提供高純度產品及降低及/或簡化純化步驟。改良方法亦使試劑之使用及再循環物質或掌握或處理危險廢棄物之需求減至最小。另外，新穎產品形式，特別是超親核性第4位取代之吡啶催化劑會避免或減少困難性，即，在處理目前可得之結晶或薄片催化劑形式方面所產生之困難。本發明提供若干具體例，其各針對一種或多種此等需求。

發明之概述

因此，本發明之一特徵為提供獨特形式之超親核性第4位取代之吡啶催化劑，及其製法。製備粒狀超親核性第4位取代之吡啶催化劑，特別是單烷基胺基或二烷基胺基吡

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 ()

啖催化劑之較佳方法包括提供超親核性催化劑作為可熔融流動之質塊之步驟。然後此可流動之質塊經一孔口擠製成分離的液體部份，各對應於欲形成之顆粒。然後此等液體部份被冷卻以形成粒狀超親核性催化劑。粒狀超親核性催化劑（最佳為4-N,N-二甲基胺基吡啶(DMAP)）希望具有平均粒徑為約1至約10mm。適當熔化溫度範圍可從催化劑之熔點，例如對DMAP為111~112℃，至最高就在催化劑之分解溫度以下，較佳熔化溫度範圍從約催化劑之熔點高達約在該點以上50℃，例如，對DMAP約112℃至約160℃，更佳的是從熔點至約熔點以上約30℃，特別是對DMAP約115℃至約130℃。

在另一更佳方法中，使用形成分離部份最佳設計之設備進行擠製步驟。例如，其可涉及一種經由孔口輸送可流動質塊一段預定時間以提供適當尺寸之液滴之擠壓裝置。此控制可藉例如提供各具有孔口之第一及第二壁構件而完成，其中壁構件可互相相對移動以定期將第一構件之孔口對準第二構件之孔口一段預定時間。可流動的質塊抵住第一壁構件加壓，因此當第一與第二壁構件之孔口被對準時，可流動的質塊之量經由對準的孔口擠製，例如，向下進入輸送帶上。為此目的之最佳裝置包括裝填及加壓有可流動質塊之第一容器如桶作為第一構件，及包裝第一容器之第二容器如第二桶作為第二構件。各容器具有孔口，且其可互相對著移動（例如轉動），較佳為由靜態內容器及可移動（轉動）外容器所提供。第二容器之移動導致孔口之定期對

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

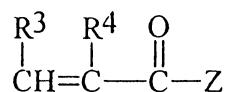
訂

五、發明說明()

準一段預定時間，其間，超親核性催化劑物質之滴液經由對準的孔口擠製並向下進入通過輸送機上。該等方法提供具有均勻大小及形狀，如一般半球形之較佳平滑表面之超親核性催化劑顆粒。

本發明之另一較佳具體例提供一種催化劑組合物，包含粒化超親核性4-(第二或第三)胺基吡啶催化劑，特別是二烷基胺基吡啶催化劑如DMAP。較佳催化劑具有平均粒徑為約1mm至約10mm，最佳催化劑具有實質上均勻大小及/或形狀之平滑顆粒。

本發明之附加較佳具體例係關於對第4位取代之吡啶之改良活化-取代-去活化方法。該較佳具體例涉及一種製備4-(第二或第三)胺基吡啶化合物。此方法包括將起始具有離基作為第4位取代基之第4位取代之吡啶甜菜鹼與下式之活化劑反應：



其中 R^3 及 R^4 ，其可相同或相異，各為-H或 C_1-C_4 烷基，Z為 $-\text{OR}^7$ 或 NR^5R^6 ，其中 R^5 及 R^6 其可為相同或相異並可一起形成一環，各為-H或 C_1-C_8 烷基；及 R^7 為-H或 C_1-C_8 烷基。此反應形成一活化的1,4-取代之吡啶，然後其係與第一或第二胺於相對於吡啶至少3:1莫耳比下反應，以形成對應第一位取代之4-(第二或第三)胺基吡啶。然後處理

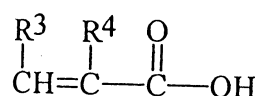
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明()

第一位取代之4-(第二或第三)胺基吡啶以除去第一位上之取代基，藉以形成包括4-(第二或第三)胺基吡啶之產物介質。頃發現在大莫耳過量之胺用作取代中之親核存在下藉進行取代步驟，在取代步驟中強鹼如鹼金屬氫氧化物之使用可降至最少或不用，下游之產物分離會簡化，提供高純度白色4-(第二或第三)胺基吡啶產物，甚至不用溶劑再結晶步驟。此方法被優先應用於DMAP之製造，其中胺為二甲基胺。此法中之活化劑較佳為丙烯酸或丙烯酸胺。

本發明之另一具體例對4-親核性取代之吡啶提供一種活化-取代-去活化方法，其中活化之吡啶類為第吡啶甜菜鹼。較佳方法包括將具有離基作為起始第4位取代之吡啶鹼與下式之 α, β -不飽和酸反應



(其中 R^3 及 R^4 ，其可相同或相異，各為-H或 C_1 - C_4 烷基)俾可形成對應活化的第1,4位取代之吡啶甜菜鹼。甜菜鹼係與親核(Nu)反應以置換離基並形成第一位取代之4-Nu-吡啶甜菜鹼。然後處理此甜菜鹼以自4-Nu-吡啶化合物除去第一位取代基。此具體例之較佳方法包括在 α, β -不飽和酸以外之酸不存在下進行之活化步驟，然後在相對於吡啶甜菜鹼之至少3:1莫耳比用作親核之第一或第二胺之存在下，在溫和鹼性條件下(即，在強鹼如鹼金屬氫氧化物之

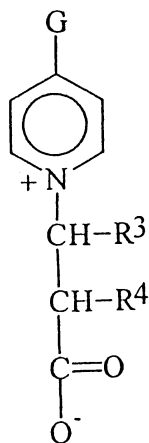
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 ()

不存在下)進一步任意進行親核性取代。目前在其最佳形式中，此方法涉及4-氰基吡啶與丙烯酸之反應以形成對應甜菜鹼。此甜菜鹼係與二甲基胺反應以形成對應4-N,N-二甲基胺基吡啶甜菜鹼。然後此甜菜鹼在強鹼性條件下被處理，以除去第一位取代基並形成DMAP。

本明之又一具體例提供一種下式之新穎選擇性離析之吡啶甜菜鹼



其中：G為選自-CN及-NR¹R²之基，其中R¹及R²，其可相同或相異，各為-H或具有1至約10個碳原子之烴基，特別是C₁-C₁₀烷基，最佳為甲基；及

R³及R⁴，其可相同或相異，係選自-H及C₁-C₄烷基。

本發明之另一較佳具體例提供熱安定性4-(第二或第三)胺基吡啶催化劑，其可藉本發明之方法製成。該熱安定性可以一種或多種方式顯示。例如，較佳產物，特別是DMAP產物具有低於約50之APHA顏色並當在約120℃於氮氛圍中加熱約24小時時，顯示不大於約50之APHA顏色之增加。例如，更佳之DMAP產物具有低於約10之APHA顏色，並在約120℃於氮氛圍中加熱約24小時後顯示不大於約50之APHA

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明()

顏色。在證實熱安定性之另一特性中，本發明提供具有低於20，更佳為低於10之APHA顏色之非晶性（即，非結晶形式）4-（第二或第三）胺基吡啶催化劑，特別是DMAP催化劑。

本發明提供改良超親核性催化劑及可用以製備該催化劑及其他有用取代之吡啶之改良合成方法。新穎催化劑形式可克服先前用超親核性催化劑遭遇之處理及加工困難性，具較佳方法可被用以提供高產率，同時使用容易取得之物質，使試劑之使用降至最少，及/或使困難性及/或產物純化步驟之次數降至最少。由下列說明當可明白本發明之其他目的、特性及優點。

圖示之簡單說明

圖1為證實本發明之較佳DMAP產物熱安定性之APHA顏色對時間之座標。

圖2為本發明之較佳粒狀DMAP催化劑產物之照片。

較佳具體例之說明

為了促進對本發明原理之瞭解，現參照其某些較佳具體例並使用特定術語說明之。但須知本發明之範圍不受其所限制，本文所述之本發明原理之改變、修正及應用對熟悉本發明相關技藝者而言應視為正常。

如前所述，本發明之一較佳具體例提供新穎形式之超親核性催化劑。根據本發明之新穎形式為粒狀催化劑，並可藉熔融擠壓法製備成，該方法可得在固化時形成平滑顆粒之分離液體部份。

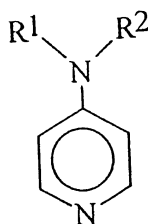
本發明之熔融擠壓法較佳涉及熔融的4-（第二或第三）胺

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

五、發明說明()

基吡啶催化劑之擠壓。用於本發明之較佳催化劑因而包括下式者：



其中 R^1 及 R^2 ，其可相同或相異，各為 $-H$ 或具有 1 至約 10 個碳原子之烴基，特別是 $-H$ 或 C_1-C_{10} 烷基，但其限制條件為 R^1 及 R^2 中至少一個為烴基如烷基。更佳的催化劑發生，其中 R^1 及 R^2 各為烷基，特別是低級 (C_1-C_4) 烷基如甲基。根據本發明之熔融擠壓加工用之最佳催化劑為 DMAP (即， R^1 及 R^2 均為甲基)。

如上所述，催化劑經由孔口以提供所欲大小之顆粒之方式擠製並熔融。本發明之方法可，例如，以擠壓裝置進行，如美國專利 4279579 號所述，其整個被併入本文供參考。該裝置包括具有多個孔口之第一圓柱形容器與配置於第一容器內亦具有多個孔口之第二圓柱形容器。提供構件供可流動的催化劑熔融質塊進入第二容器內，亦提供構件供產生容器間之相對轉動，以將第一容器之通過定期對準第二容器之通道，俾可將可流動質塊之液滴經由通道向下放置在亦設於裝置內之輸送帶上。其中分離液滴或部份被造成固化以形成可流動顆粒之該等方法通稱為造粒法，而所得顆粒稱為粒子。在較佳方法中，輸送帶為冷卻不銹鋼帶

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 ()

，其可促進可流動質塊液滴排出對準的孔口所設通道之固化。進行該等方法之適當裝置市場上可得自美國，新澤西州，Totowa市之Sanvic Process Systems公司。有關該裝置之其他資料可得自Sanvic貿易刊物，包括名稱為Sanvik Rotorform®方法，高生產速率、低生產成本之Premium Pastilles(1993)；化學加工中化學經驗世界，Sanvik Process Systems公司。

如所示，超親核性催化劑係呈熔融狀態提供以供擠壓加工。較佳熔物加工溫度範圍為約催化劑之熔點至催化劑之分解溫度內。更佳溫度在約催化劑之熔點至約熔點以上50℃。至於最佳催化劑，DMAP，一般適當溫度範圍為約112℃至約200℃，更佳溫度為約115℃至約130℃。無論如何，所用溫度將視手中情況而被選擇，最適當的是提供根據本發明之擠壓加工之可流動催化劑質塊之所欲粘度。

根據本發明之粒化催化劑較佳具有平均粒徑為約1至約10mm，更佳為約1至約5mm之平滑顆粒。另外，較佳催化劑應具有實質上均勻之形狀及大小之顆粒。當藉上述較佳擠壓方法製造時，本發明之粒化催化劑具有實質上3維形狀（即，沈積液滴在其散佈前將固化以形成實質上2維薄片），對根據本發明之固態催化劑，其提供改良流動性。如此製備之較佳顆粒之第一側面上（與輸送帶接觸）與在對置第一側之第二側上之一般弧狀表面通常亦具有相當扁或平面表面。本發明之較佳粒化催化劑在水性介質中亦顯示所欲溶解性，意指在乾燥狀態於迅速處理及操縱的粒化形式中提

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

五、發明說明 ()

供時，一旦放入水性介質中，催化劑顆粒會相當容易又快速破裂並溶解入溶液中，通常在傳統所用之催化位準下（例如，在低於約10重量%之濃度位準於溶液中）隨攪拌於約幾分鐘內完成。另外，本發明之較佳粒化產物具有粒徑低於600微米之低位準之細屑，更佳為低於5重量%細屑，最佳為低於3重量%細屑。較佳產物之粒子整體性在磨擦及衝擊之條件下亦使細屑之產生降至最少。例如，較佳產物在以下實施例9進一步所述之試驗方法S4-77及/或S5-77下之易碎性試驗中會產生低於10重量%細屑，更佳為低於5重量%細屑，最佳為低於2重量%細屑。

本發明之較佳粒化催化劑為不具流動性，並無聚集傾向。因此，此等催化劑可克服習知結晶或薄片狀DMAP形式所遭遇之困難，且在製造、存放及使用操作時有利於掌握。如所例示，本發明之催化劑證實有適於運輸操作之優點，包括重力流動或真空（例如，對反應器之重力流動如成或真空加成），並可任意包裝於便利該操作所用之容器內。例如，在重力流動加成之情況下，本發明之粒化催化劑可被包裝於空器內，其被用於連接至反應器口部及裝入產物釋放機構，在該連接後其可活動。該容器亦可被用於容器開口外之粒化催化劑之有效重力流動，因此當產物釋放機構活動時，可具有適於釋放所有粒化催化劑之形狀。關於此，容器可包括一個或多個壁構件，朝向適於連接至反應器口部之容器開口向下傾斜。以此方式，安全、有效又方便使用本發明之粒化催化劑得以實現。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

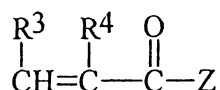
訂

五、發明說明()

用於製備本發明有利顆粒之超親核性催化劑物質可藉任何適當方法合成。例如，其可使用各被完整併入本文供參考之美國專利 4158093 號，41672121 號或 4772713 號任一件所述之活化—取代—去活化技術製備。超親核性催化劑起始物質亦可藉下述本發明之改良合成法製備。

本發明之一較佳方法涉及製備第 4 位取代之吡啶化合物之活化—取代—去活方法。其中活化劑為丙烯衍生物或類似物，且其中取代步驟係在用作親核以在取代反應時置換離基之過量第二或第三胺 ($\text{HNR}^1 \text{R}^2$ ，其中 R^1 及 R^2 如前所定義) 之存在下進行。

因此，根據本發明之方法，4-2-取代之吡啶鹼，其中 L 為離基，首先藉與下式活化劑反應而被活化：



其中 R^3 及 R^4 ，其可相同或相異，各為 -H 或 C_1 - C_4 烷基，Z 為 $-\text{NR}^5 \text{R}^6$ 或 $-\text{OR}^7$ 或，其中 R^5 及 R^6 ，其可相同或相異且可一起形成環，各為 H 或 C_1 - C_8 烷基； R^7 為 -H 或 C_1 - C_8 烷基。

合宜活化反應通常使用相對於吡啶鹼起始物料之莫耳過量之活化劑以利高位準之轉化。因此，活化劑對吡啶鹼起始物料之莫耳比通常之範圍為 1.05:1 至約 10:1，更通常之範圍為約 1.05:1 至約 5:1。另外，活化劑可包含一種

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

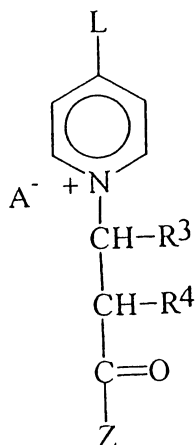
五、發明說明 ()

或多種聚合抑制劑以防不當聚合。例如，聚合抑制劑可為MHAQ或適當噻吡化合物如苯基噻吡，其可有效防止活化劑在蒸餾條件下之聚合。

活化步驟較佳在強酸性催化劑(PKa低於3)，例如，強有機酸，或強無機酸如HCl，HBr，HI，硫酸或磷酸之存在下實施。該等酸通常以相對於4-L-取代基之吡啶起始物質莫耳比為約1至3:1，更佳為以相對於吡啶起始物質略微莫耳過量(例如，以莫耳比為約1.05:1)使用之。活化反應亦較佳在加熱條件下進行，通常溫度範圍為約50℃至約100℃，更佳的是溫度範圍為約70℃至約80℃。活化反應可進行若干小時，在更佳的本發明方法中在約4小時內可達成約95%+轉化率。

反應在活化步驟時之濃度根據特殊反應劑及試劑而不同，而此參數之最適化在相關技領內實施之技藝內。反應濃度通常提供含有約10至約60重量%活化吡啶中間體，更通常在約30~約50重量%範圍內之反應溶液。

該活化反應之較佳產物因而具有下式：



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 ()

其中：Z，R³ 及 R⁴ 如前所定義；及

A為陰離子（例如，由強酸性催化劑之陰離子所提供）；及

L為離基如氟基、鹵基（氟、氯、溴、或碘）、具有6～10個碳原子之芳基磺醯基，用一個或以上具有1～4個碳原子之烷基任意取代；具有6～10個碳原子之芳基磺醯氧基；具有1～8個碳原子之烷基磺醯氧基；具有6～10個碳原子之芳氧基（例如苯氧基）；具有6～10個碳原子之芳硫基（例如苯硫基）；硝基等。

根據本發明，在活化步驟中形成之活化1,4-1-取代之吡啶然後在相對於活化1,4-取代之吡啶裝入至少約2：1莫耳比之第一或第二胺之存在下，在完成活化1,4-取代基之吡啶與第一或第二胺組合時之溫和（PH約8至約10）鹼性條件下，最佳為在基本上由吡啶及第一或第二胺試劑所提供之鹼性PH，即，在任何強鹼如氫氧化鈉之實質不存在下於反應介質內反應。在進行此反應中，通常較佳為將活化吡啶中間體加入胺親核之水溶液內，因為此被發現可提供較清潔方法。為此目的之較佳胺親核包括式HNR¹ R²（其中R¹及R²如前所定義）者。其他例示性胺包括肼、最多8個碳原子之烷二胺、最高16個碳原子之二烷三胺、聚乙烯亞胺等。

對照於其中使用氫氧化鈉或類似鹼之習知方法，頃發現該強鹼性條件可在後續步驟避免掉，因此較清潔反應介質

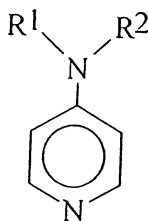
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

五、發明說明()

被提供下游，其更易被加工以實質上回收純粹4-(第二或第三)胺基吡啶。更佳的取代反應係在相對於吡啶化合物之至少3:1莫耳比，通常約3至5:1莫耳比之第一或第二胺存在下進行。此反應可在室溫(約25℃)或在加熱條件下適當進行。對於在大氣壓力下之反應，較佳反應溫度為室溫至約反應混合物之最低沸點成份通常為第一或第二胺之沸點溫度。例如，在製造DMAP中，取代反應通常在溫度為60~70℃下進行，因為較高溫度會開始沸出二甲胺。

在取代反應中，第一或第二胺置換離基"L"，在過程中失去氫原子，俾可形成活化的第一位取代基之4-(第二或第三)胺基吡啶。此反應完成之程度可被監視而過程在達到充分轉化時採用去活化相。在去活化步驟中，第一位取代基之4-(第二或第三)胺基吡啶被處理以除去第一位取代基，藉以形成一產物介質，包括例如下式之4-(第二或第三)胺基吡啶：



其中 R¹ 及 R² 如前所界定。

關於在去活化步驟時之條件，其較佳為在鹼性加熱條件下進行。強鹼如鹼金屬氫氧化物可被使用以利於第一位取代基之消除。所欲去活化作用亦在溫度範圍為約80℃至約

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明()

100℃內進行，但亦可使用較高溫度及超大氣壓力。

如上所示，頃發現在大莫耳過量之用作親核之胺存在下藉進行取代步驟，在取代步驟中使用強鹼如鹼金屬氫氧化物可被降至最小或消除，及下游產物之分離被簡化，提供高純度4-(第二或第三)胺基吡啶產物。例如，回收4-(第二或第三)胺基吡啶產物之典型反應作業將涉及用非極性有機溶劑如甲苯萃取反應介質，以將4-(第二或第三)胺基吡啶產物吸入有機溶劑層內。然後將有機層蒸餾以自有機溶劑分離吡啶產物，溶劑通常具有較低沸點，因此首先在頂部收集。根據本發明，頃發現在取代步驟時使用溫和鹼性條件如上述進行之方法中，蒸餾分離會清潔得多。此提供吡啶產物之明確分離，吡啶產物以相當純粹產物立刻收集於頂部，相對於首先收集更粗吡啶產物餾份，接著相當純粹餾份之需求。另外，產物可獲自高純化之方法，例如自蒸餾步驟回收白色DMAP所示，即使缺少任何後續溶劑再結晶亦然。該白色產物顯示低於50之APHA顏色，且若比較由其他方法製備之DMAP產物，其證實更優異熱安定性，如下實施例4及附圖1所例示，因此有利的是將該等方法與後續產物之熔體加工組合，不需任何中間插入之結晶作用。適當熔體加工技術包括例如上述之薄片或擠壓粒化方法。

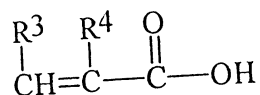
本發明之另一態樣包括對第4位取代之吡啶之活化-取代-去活化合成方法，其中活化中間體為吡啶甜菜鹼。一般而言，本發明之方法涉及一種活化步驟，其包括將具有離基作為第4位取代基之起始的第4位取代之吡啶甜菜鹼與下

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明()

式之 α, β -不飽和酸反應



其中 R^3 及 R^4 ，其可相同或相異，各為 $-\text{H}$ 或 C_1-C_4 烷基，俾可形成對應活化的 1,4-取代基之吡啶甜菜鹼。將甜菜鹼與親核劑 ($\text{Nu}-\text{H}$) 反應以置換離基並形成第一位取代之 4- Nu -吡啶甜菜鹼。然後此甜菜鹼被處理以除去第一位取代基並形成 4- Nu -吡啶化合物。

該等方法之活化步驟係在 α, β -不飽和酸以外之實質上不具酸之介質中進行，俾可形成甜菜鹼中間體，對照於加入與正電荷吡啶環氮絡合之分離抗衡離子之季銨鹽中間體。活化步驟希望在莫耳過量之 α, β -不飽和酸中進行，以利吡啶鹼起始物質對甜菜鹼中間體之高又更快速之轉化。 α, β -不飽和酸對吡啶鹼之適當莫耳比分別為約 1 至 5:1，較佳比分別為約 1.1 至 3:1。此等反應優先在加熱之條件下，例如，在約 50°C 至約 100°C ，更通常為約 50°C 至約 80°C 下進行。

在活化步驟時之反應濃度再根據特殊反應劑及試劑而不同，此參數之最適化在熟悉有關領域者之見識內。適當反應濃度通常提供含有約 10 至約 50 重量%，更通常為約 30 至約 40 重量%之活化吡啶中間體之反應過溶液。

親核性取代反應可以傳統方式，例如，在親核性試劑及

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

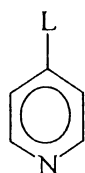
五、發明說明()

加入之強鹼存在下進行。因此，由於在活化步驟殘餘之反應介質中強酸之不存在，通常可使用較習知合成法更低之強鹼。雖然上述方法中親核劑本身為鹼性（例如，其中其為第一或第二胺），親核性取代步驟希望是在溫和鹼性條件下（即，在強鹼如鹼金屬氫氧化物之不存在下），於第一或第二胺相對於吡啶甜菜鹼以至少2：1莫耳比，更佳為至少3：1莫耳比，通常為3至5：1莫耳比之存在下進行。如前所述，此取代反應可在室溫（約25℃）或在加熱條件下適當進行。

取代反應之完全程度可被監視且在達成充分轉化至第一位取代基之4-Nu-吡啶中間體時，過程開始採用去活化步驟。在去活化步驟中，第一位取代基之4-(第二或第三)胺基吡啶被處理以除去第一位取代基，藉以形成一包括4-(第二或第三)胺基吡啶之產物介質。

去活化步驟較好在鹼性加熱條件下進行。如前所述，可使用強鹼如鹼金屬氫氧化物及加熱（例如，約50℃至約100℃）以利第一位取代基之消除以形成標的4-Nu-吡啶化合物。

此本發明之具體例之例示方法利用下式所包含之第4位取代之吡啶起始物質：



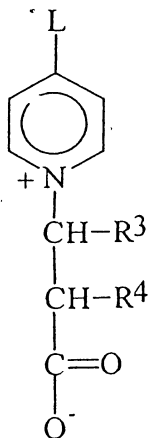
其中L為離基如氫基、鹵基（氟、氯、溴或碘），具有6至10

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

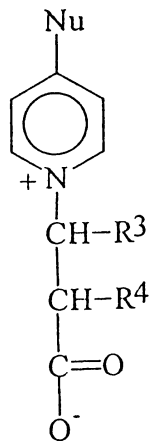
訂

五、發明說明 ()

個碳原子之芳基磺醯基，經由一個或以上具有1至4個碳原子之烷基選擇性取代；具有6至10個碳原子之芳基磺醯氧基；具有1至8個碳原子之烷基磺醯氧基；具有6至10個碳原子之芳氧基（例如，苯氧基）；具有6至10個碳原子之芳硫基（例如，苯硫基）；硝基等。此起始吡啶如上述與 α ， β -不飽和酸反應以形成下式之吡啶甜菜鹼中間體：



其中 L， R^3 及 R^4 如前所定義。然後，用具有充分強度之親核試劑，Nu-H將此甜菜鹼受親核性取代反應，以置換離基，L，並形成下式之第二吡啶甜菜鹼中間體：

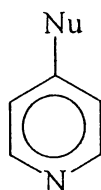


（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

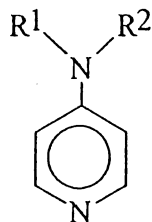
訂

五、發明說明 ()

然後，此中間體被處理，以除去第一位之取代基，例如，在苛性鹼存在下並加熱以形成下式之第4位取代基之吡啶產物：



此本發明具體例之更佳方法被提供，其中L為氟基，親核為 HNR^1R^2 ，其中 R^1 及 R^2 如前所定義，獲得下式之第4位取代基之吡啶產物：



其中， R^1 及 R^2 如前所定義。此等方法提供清潔蒸餾分離以回收高純度第4位取代之吡啶，其可被採用熔體加工（如上述之薄片或熔體擠壓）而不會干預再結晶，以提供高品質產物形式。

在目前其最宜的形式中，此經由甜菜鹼方法涉及4-氟基吡啶與丙烯酸之反應以形成對應吡啶甜菜鹼。此甜菜鹼係與二甲胺反應以形成對應4-N,N-二甲基胺基吡啶甜菜鹼。然後此甜菜鹼在強鹼如氫氧化鈉存在下被處理以除去第一

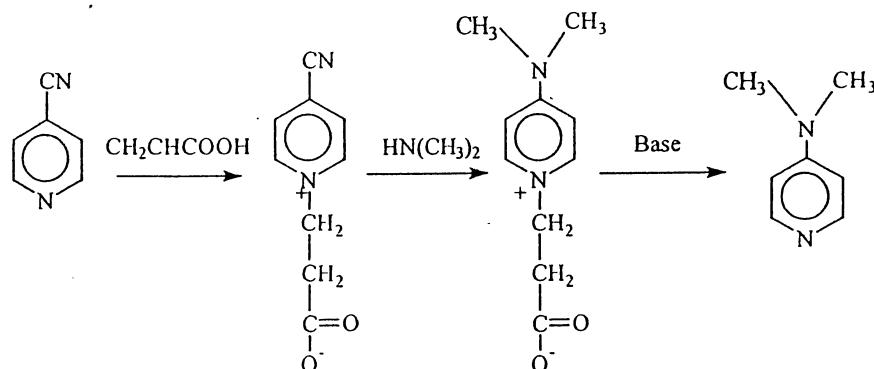
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

五、發明說明 ()

位取代基並形成 DMAP。

該方法被例示於以下圖式 1：



圖式 1

此等方法由於強酸不存在於活化步驟中而提供實質試劑之省略，且在取代及/或去季銨化步驟時對鹼之最後減少之需求。另外，由該甜菜鹼中介的方法所製成之 DMAP 產物具高度白色，如上述自萃取/蒸餾步驟所回收，並提供輕易具有低於約 50 之 APHA 顏色之較佳熔體加工之產物形式。

上述本發明之活化-取代-去活化方法可例如以分批或連續方式進行。在連續方式中，該等方法可以連續攪拌槽反應器、管狀反應器等進行。在一較佳形式中，可設立三個連續反應區以分別實施活化、取代及去活化步驟。例如，可使用管狀反應器，其中 4-L-取代之吡啶起始物質，特別是 4-氰基吡啶、活化劑及任意強酸如 HCl 在管狀反應器內組合，並將其反應以形成 4-L-取代之四級物或甜菜鹼中間體。在另一連續區，例如，另一管狀反應器中，取代 4-L-取代之親核 (Nu) 可與中間體組合，而形成 4-Nu-取代基之

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明()

中間體的反應進行。在另一區中，例如，另一管狀反應器中，鹼（例如，水性鹼或鹼土金屬氫氧化物如NaOH）可與含有4-Nu-取代之中間體之流組合以使中間體去活化並形成所欲4-Nu-取代之吡啶化合物。熱交換器亦可被用以控制在區後或之間之反應劑之熱度。例如，熱交換器可被包括以加熱在活化與取代區之間及/或取代與去活化區之間。另外，可實施連續回收操作以回收離開連續反應區之產物。例如，連續萃取劑可在形成4-Nu-吡啶產物後加入連續加工中，以萃取產物自水相進入有機相。在大部份較佳連續方法中，產物為DMAP，4-L-取代之吡啶為4-氟基吡啶，及親核為二甲胺。

為了進一步瞭解本發明及其優點，提供下列特定實施例。須知此等實施例為例示性，並不限制本發明。

實施例 1

4-二甲基胺基吡啶經丙烯酸四級物之製造

將4-氟基吡啶（300g，2.882莫耳）與32%含水鹽酸（342.3g，3.024莫耳）組合及將50%含水丙烯酸（415.2g，2.881莫耳）攪拌加入混合物中。將組合反應物在70℃下攪拌加熱4小時。然後將所得反應過混合物加入二甲胺（893.6g，995ml，7.929莫耳）中，並在40℃下連續加熱及攪拌1小時。以連續攪拌及溫度增加並保持在90℃下，將50%含水氫氧化鈉（923.5g，620ml）加入反應混合物內歷1小時。將反應混合物冷卻至70℃並用甲苯（150ml）萃取。在層之分離後，含水層用第二份之甲苯（100ml）萃取。將甲苯層組合並蒸

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

五、發明說明 ()

餾。在大氣溫度下除去甲苯並在減壓 (b.p. 190°C, 150 mmhg) 下蒸餾 4-二甲基胺基吡啶以得 4-二甲基胺基吡啶 (299.3g, 2.4497 莫耳)。

實施例 2

4-二甲基胺基吡啶經丙烯酸甜菜鹼之製造

A. 甜菜鹼之合成

將 1 升四頸式燒瓶裝設機械攪拌器、溫度計及回流冷凝器。將 4-氟基吡啶 (150.0g, 1.441 莫耳)，水 (360.0g) 及丙烯酸 (166.2g, 2.306 莫耳) 裝入燒瓶中。將反應混合物加熱至 70 至 75°C 並保持 5 至 8 小時。然後將反應混合物冷卻至室溫並攪拌隔夜，或在某些情況下，在藉 NMR 分析前歷一週。將甜菜鹼之環狀質子與未反應的 4-氟基吡啶，限制的試劑作成比率來測定轉化率。

B. DMAP 之合成

將 2 升四頸式燒瓶裝設機械攪拌器、回流冷凝器、溫度計及加成漏斗。將 40% 二甲胺溶液 (488.2g, 4.331 莫耳) 裝入燒瓶內。以良好攪動，將上述甜菜鹼溶液 (673.3g) 加入 DMA 中，並使反應溫度到達 45°C 最高。將反應混合物攪拌約 15 分鐘。然後將反應混合物加熱至約 70°C 及緩慢加入 50% NaOH (576.8g, 7.21 莫耳)。當加入 NaOH 時，DMA 自冷凝器逐步形成，溫度保持在 70 至 80°C。當完成 NaOH 加成時，反應混合物被加熱至回流並保持 1 小時以產生甜菜鹼。另外，DMAP 甜菜鹼溶液在約 45°C 及減壓下 (水抽吸器) 被放置，並在較低溫度下緩慢加入 NaOH。在 NaOH 加成完成後，將

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 ()

反應混合物加熱至 70℃，同時在真空下靜置以除去 DMA。在 70℃ 下，釋放真空並將反應混合物加熱至回流並保持 1 至 2 小時。熱反應混合物，與使用 DMA 移除之方法無關，被冷卻至約 90℃ 並在 70~80℃ 下用甲苯 (2×150ml) 萃取。將層分離且組合頂層 (401.4g) 供蒸餾。甲苯係藉大氣蒸餾除去，直到罐溫度為 180℃ 為止。罐在真空下被緩慢調節至約 110mmHg 之壓力。DMAP 在頭部溫度為約 185~190℃ 下蒸餾，直到罐被實質上乾燥為止。DMAP 餾出物 (136.0g，1.113 莫耳) 呈現 77.3% 產率。餾出物係自甲苯結晶作為 40 重量 % 溶液。晶化產物係使用實驗室離心回收並在真空爐內乾燥。乾燥物質 (118.1g，0.967 莫耳) 呈現 67.1% 產率之晶化物質。

實施例 3

4-二甲基胺基吡啶經丙烯醯胺四級物之製造

將 4-氰基吡啶 (300g，2.882 莫耳) 與 32% 含水鹽酸 (342.3g，3.024 莫耳) 組合並將 50% 含水丙烯醯胺 (2.881 莫耳) 攪拌加入混合物中。組合的反應物係在 70℃ 下攪拌加熱 4 小時。將二甲胺 40% 水溶液 (893.6g，995ml，7.929 莫耳) 加入混合物中，並在 40℃ 下連續加熱並攪拌 1 小時，將 50% 含水氫氧化鈉 (923.5g，620ml) 加入反應混合物中，並在增加溫度並保持在 90℃ 下連續攪拌 1 小時。將反應混合物冷卻至 70℃ 並用甲苯 (150ml) 萃取。在將層分離後，用第二份甲苯 (100ml) 萃取含水層。將甲苯層組合並蒸餾。在大氣溫度下除去甲苯並在減壓 (b.p. 190℃，150mmHg) 下

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 ()

蒸餾 4-二甲基胺基吡啶以得 DMAP。

實施例 4

DMAP 之熱安定性的研究

在此實施例中，DMAP 實質上如實施例 1 般製造。樣品在氮氛圍下加熱至 $120 \sim 130^{\circ}\text{C}$ ，並保持 3 日。以日為單位取出樣品供顏色降解之試驗。結果示於圖 1。如所見，實施例 1 之產品具有優異熱安定性，在此等熔融條件下，在 24 小時後具有 APHA 顏色僅具 50，在 3 日後僅具約 150。

實施例 3 產品之類似試驗顯示其亦具有優異熱安定性。

實施例 5

熔體擠製之 DMAP 顆粒之製備

4-二甲基胺基吡啶之樣品係在 $115 \sim 125^{\circ}\text{C}$ 下熔融。將熔融物質滴落在光滑瓷器表面上。液滴快速固化並形成顆粒，其通常為半球形。粒化物自表面除去並裝入一玻璃容器內（留下實質上頭部空間）並觀察粒子整體性及流動性。在攪拌容器時發現顆粒抗拒破裂且不具流動性，顯示互相幾乎不會粘附。

實施例 6

DMAP 顆粒之自動熔體擠壓

4-N,N-二甲基胺基吡啶 (DMAP) 如實施例 1 所述般製造。4-N,N-二甲基胺基吡啶餾出物保持在熔融狀態並被加工如下（無再結晶）。熔融 DMAP 餾出物係在氮氛圍下保持於儲存槽內。儲存槽為了進給連接至一熔體擠壓裝置，可獲得美國新紐西州 Totowa 市之 Sandvik Process Systems 公司，

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

五、發明說明 ()

及 / 或 述 於 美 國 專 利 4279579 號 。 該 裝 置 包 括 一 具 有 孔 口 之 旋 轉 桶 ， 熔 融 產 物 透 過 孔 口 被 擠 製 進 入 分 離 液 體 部 份 ， 向 下 進 入 一 移 動 冷 卻 不 銹 輸 送 帶 上 。 輸 送 帶 之 速 度 及 方 向 與 旋 轉 桶 孔 口 之 直 線 速 度 及 方 向 同 步 ， 以 提 供 熔 融 物 質 在 輸 送 帶 上 之 有 效 又 均 勻 的 沈 澱 。 擠 壓 孔 口 之 直 徑 約 為 1mm ， 導 致 大 約 2~5mm 直 徑 之 顆 粒 。 熔 體 擠 壓 裝 置 係 在 溫 度 為 約 120~130℃ 下 用 DMAP 操 作 ， DMAP 較 佳 為 保 持 在 此 溫 度 下 通 過 不 超 過 8 小 時 之 儲 存 及 擠 壓 加 工 。 所 得 一 般 半 球 形 之 DMAP 顆 粒 具 有 良 好 顏 色 (APHA 顏 色 為 約 100 或 以 下) ， 剛 硬 又 具 有 平 滑 表 面 。 顆 粒 具 有 抗 破 裂 性 且 具 有 實 質 上 不 呈 餅 團 特 性 。

實施例 7

DMAP 顆 粒 之 自 動 熔 體 擠 壓

重 複 實 施 例 6 之 方 法 ， 但 所 用 之 4-二 甲 基 胺 基 吡 啶 係 經 由 實 施 例 3 所 述 之 丙 烯 鹽 胺 方 式 製 備 。 產 物 顆 粒 亦 具 良 好 顏 色 、 整 體 性 及 流 動 性 。

實施例 8

DMAP 顆 粒 之 自 動 熔 體 擠 壓

在 此 實 施 例 中 ， 獲 自 美 國 Sandvik Process Systems 公 司 之 Rotoformer 被 用 以 製 備 熔 體 擠 製 成 之 DMAP 顆 粒 (造 粒 形 式) 此 機 器 通 常 具 有 美 國 專 利 4279579 號 所 述 之 特 性 ， 亦 述 於 Sandvik Rotoform® Process， 高 生 產 速 率 、 低 生 產 成 本 之 優 質 錠 劑 (1993)； 化 學 加 工 中 化 學 經 驗 之 世 界 ； Sandvik Process Systems。 Rotoformer 旋 轉 殼 上 之 口 徑

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明()

大小為 1.5mil。通常如實施例 1 所述製備之 DMAP 在約 120℃ ~ 140℃ 下保持為熔體供進給至 Rotoformer。在機器操作時，熔融 DMAP 經口徑擠製在 Rotoformer 之冷卻帶上，提供具有直徑為約 1~4mil 之 DMAP 顆粒。顆粒係藉 Micarta 層合之塑膠刮刀在帶端被除去，顆粒在該點顯示溫度為約 30℃。代表性 DMAP 顆粒之相片之數位影像被示於圖 2。在檢視時，發現顆粒之形狀實質上均勻並顯示優異硬度及整體性。顆粒亦顯示無呈餅團之傾向。

實施例 9

DMAP 顆粒之易碎性試驗

如實施例 8 製備之 DMAP 顆粒在一般用以試驗硫及其他微粒之程序下進行易碎性試驗。特別是，顆粒在試驗方法 S4-77 及 S5-77 之程序下受試驗。在此實施例證實之此等及其他試驗方法如取樣及試樣硫形式所述般實施，由加拿大之硫衍生物機構印出，Box 9505 Bloy Valley Square 1, 830-202 Sixth Avenue, Calgary, Alberta, Canada T2P2W6。關於 S4-77 方法，將粒狀 DMAP 樣品在 50℃ (± 5℃) 下於爐內乾燥至恒定重量，秤量至最近 0.1 及空氣冷卻。然後將樣品轉移至具有直徑為 250mm 之轉筒，並在速度為 19rpm (± 1rpm) 下旋轉，全部 450 次轉數，保持實質上均勻的周邊速度。在規定的轉數後，物質自轉筒清出，並記錄其重量。然後將物質予以乾篩分析以測定粒子大小分佈。其結果示於下表 1。

表 1

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 ()

篩大小 μm	最初樣品		滾轉樣品	
	百分比保持		百分比保持	
	各個	累積	各個	累積
4750	0.00	0.00	0.00	0.00
3350	0.12	0.12	0.05	0.05
2360	14.40	14.52	8.50	8.54
2000	48.75	63.27	48.96	57.50
1180	26.05	89.32	29.06	86.56
600	7.64	96.97	10.31	96.87
300	1.68	98.65	2.61	99.48
<300	1.35	100.00	0.52	100.00
全部	100.00	462.87	100.00	449.00
細度 函數(FF)*	$FF_0 = 4.63$		$FF_4 = 4.49$	

細度函數(FF) = 全部累積%保持 / 100

細粒(粒大小 < 300)含量(最初樣品) = 1.3%

細粒生產率 = 0.03%

粒子破裂模數(PBM) = $(FF_0 - FF_1) / FF_0 \times 100 = 2.99\%$

在 S5-77 試驗方法中，使用具有直徑 711mm 及長度 508mm 之圓柱式轉筒。轉筒具有 89mm 寬之架，沿圓柱體之整個長度安裝於內。轉筒在速度為 31rpm ($\pm$ rpm) 下旋轉 40 次。然後，樣品被收集並如上述 S4-77 方法般實施乾篩分析。其結果示於下表 2。

表 2

五、發明說明 ()

篩大小 μm	最初樣品		滾轉樣品	
	百分比保持		百分比保持	
	各個	累積	各個	累積
4750	0.00	0.00	0.00	0.00
3350	0.12	0.12	0.01	0.01
2360	14.40	14.52	7.82	7.83
2000	48.75	63.27	48.40	56.23
1180	26.05	89.32	31.44	87.67
600	7.64	96.97	9.65	97.32
300	1.68	98.65	2.08	99.39
<300	1.35	462.87	0.61	100.00
全部	100.00	462.87	100.00	448.44
細度 函數 (FF)*	$FF_0 = 4.63$		$FF_4 = 4.48$	

細度函數 (FF) = 全部累積 % 保持 / 100

細粒 (粒子大小 < 300) 含量，最初樣品 = 1.3%

細粒生產率 = 0.6%

粒子破裂模數 (PBM) = $(FF_0 - FF_1) / FF_0 \times 100 = 3.12\%$

表 1 及 2 所示之數據證實粒狀 DMAP 形式不但具有低最初細粒含量而且顯示出乎意外地良好粒子整體性及抗破裂性及在磨損及衝擊條件下之細粒生產率。

本發明已參照其較佳具體例詳述之，但須知在不脫離本發明之精神及範圍外，可對所揭示之程序作各種改良及添加。該等改良及添加希望受到保護。此外，本文所引述之

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 ()

所有印刷物皆為有關技藝熟悉水準之指示，且為各以其整個各併入供參考，如其各個併入供參考並完全敘述。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

四、中文發明摘要 (發明之名稱： 具有超親核性第4位取代基之吡啶)
催化劑及其製法

說明製備擠壓成粒之超親核性之第4-胺基被取代之吡啶催化劑之較佳方法及自其所得之粒狀產物。亦說明製備4-胺基吡啶化合物之較佳活化-取代-去活化方法，其涉及使用丙烯酸或丙烯醯胺或其類似物供活化，及取代步驟在溫和鹼性條件下於過量第4位取代用之胺試劑內進行。該等方法提供改良之反應過質塊，其更易被加工以回收質純而熱安定性形式之產物。另亦說明經由吡啶甜菜鹼製備第4位取代基之吡啶之方法。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

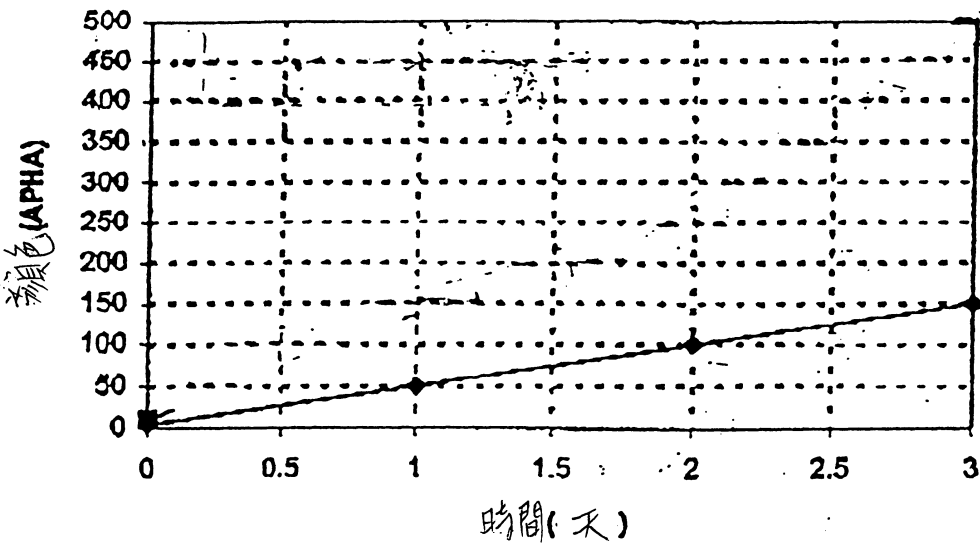
英文發明摘要 (發明之名稱 : SUPERNUCLEOPHILIC 4-SUBSTITUTED-PYRIDINE)
CATALYSTS, AND PROCESSES USEFUL FOR
PREPARING SAME

Described are preferred processes for producing extrusion-granulated supernucleophilic 4-amino-substituted pyridine catalysts, and granular products obtainable therefrom. Also described are preferred activation-substitution-deactivation processes for producing 4-aminopyridine compounds, which involve the use of acrylic acid or acrylamide or analogs thereof for activation, and substitution steps conducted under mild basic conditions in an excess of the amine reagent for 4-substitution. Such processes provide improved reacted masses which are more readily processed to recover the products in pure, heat-stable form. Further, described are processes for preparing 4-substituted-pyridines via pyridine betaines.

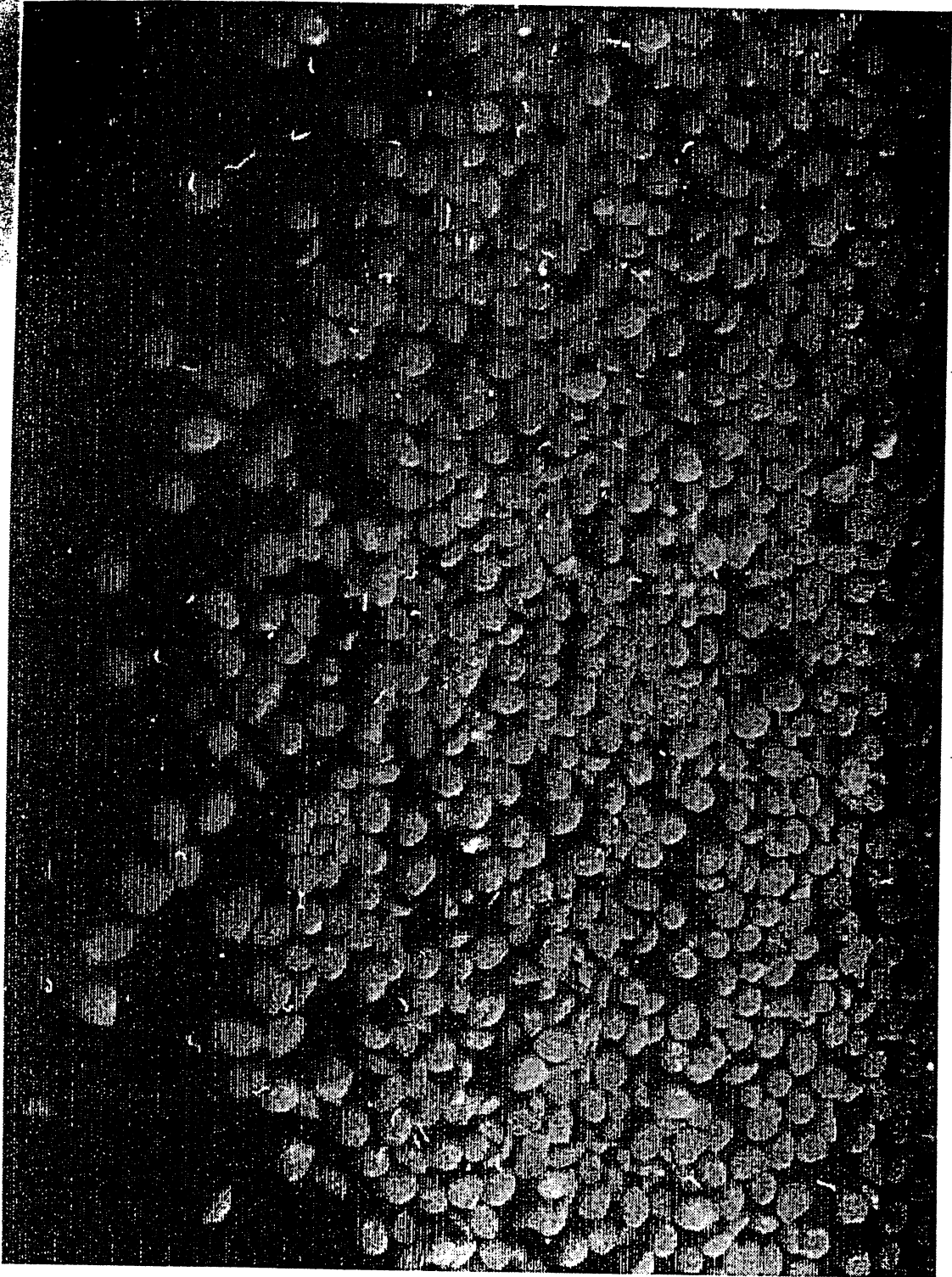
訂

線

DMAP之熱安定性



圖



2

2

六、申請專利範圍

1. 一種製備粒狀超親核性 4-(第二或第三)胺基吡啶催化劑之方法，含有：

提供超親核性催化劑作為熔融可流動質塊於溫度為 115℃ 至 130℃；

經由一孔口擠製該熔融可流動質塊進入各對應於欲形成之顆粒之分離液體部份內；及

冷卻該分離液體部份以形成粒狀超親核性 4-(第二或第三)胺基吡啶催化劑，其中該擠製含有：

提供各具有孔口之第一及第二壁構件，其中壁構件可互相相對移動以定期對準第一構件內之孔口與第二構件之孔口一段預定時間；

提供熔融可流動質塊在壓力下抵住第一壁構件，使當第一與第二壁構件內之孔口被對準時，該分離部份經由對準的孔口擠製；及

接收並冷卻在輸送帶上之該分離部分以形成該粒狀超親核性 4-(第二或第三)胺基吡啶催化劑。

2. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中該催化劑為 4-N,N-二甲基胺基吡啶。

3. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中該顆粒具有平均粒徑為 1 至 10mm。

4. 如申請專利範圍第 3 項之方法，其中該顆粒具有平均粒徑為 2 至 5mm。

5. 如申請專利範圍第 2 項之方法，其中該顆粒具有平均粒徑為 1 至 10mm。

六、申請專利範圍

6. 如申請專利範圍第 5 項之方法，其中該顆粒具有平均粒徑為 2 至 5mm。

7. 一種催化劑，包含：

一種由申請專利範圍第 1 項之方法所製備之粒狀超親核性 4-(第二或第三)胺基吡啶催化劑。

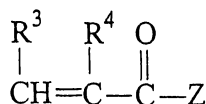
8. 如申請專利範圍第 7 項之催化劑，其中該催化劑為 4-N,N-二烷基胺基吡啶催化劑。

9. 如申請專利範圍第 7 項之催化劑，其中該催化劑為 4-N,N-二甲基胺基吡啶催化劑。

10. 如申請專利範圍第 8 項之催化劑，其具有平均直徑為 1 至 10mm 之顆粒。

11. 如申請專利範圍第 10 項之催化劑，其中該催化劑為 4-N,N-二甲基胺基吡啶。

12. 一種製備 4-(第二或第三)胺基吡啶之方法，含有：
將具有離基作為第 4 位取代基之第 4 位取代之吡啶鹼與下式之活化劑反應：



其中 R^3 及 R^4 ，其可相同或相異，各為 -H 或 C_1 - C_4 烷基，Z 為 $-\text{OR}^7$ 或 NR^5R^6 ，其中 R^5 及 R^6 其可為相同或相異並可一起形成一環，各為 -H 或 C_1 - C_8 烷基；及 R^7 為 -H 或 C_1 - C_8 烷基；俾可形成對應 1,4-取代基之吡啶；

六、申請專利範圍

將該 1,4-取代基之吡啶與第一或第二胺反應以取代供離基之胺基在第 4 位，藉以形成對應第一位取代基-4-(第二或第三)胺基吡啶，其中該胺係相對於 1,4-取代之吡啶以至少 2:1 之莫耳比被包含，且該反應係於實質上不具強鹼之取代反應介質內進行，且在該反應完成後具有 pH 為 8 至 10，

處理第一位取代-4-胺基吡啶化合物以除去第一位取代基，藉以形成包含 4-(第二或第三)胺基-吡啶之產物介質；

自產物介質萃取 4-胺基吡啶化合物進入有機溶劑中以形成萃取過介質；

蒸餾萃取過介質以自 4-(第二或第三)胺基吡啶分離有機溶劑。

13.如申請專利範圍第 12 項之方法，其中胺為二烷胺。

14.如申請專利範圍第 13 項之方法，其中二烷胺為二甲胺。

15.如申請專利範圍第 12 項之方法，其中該取代反應介質具有實質上如由該 1,4-取代之吡啶及該胺所提供之鹼性 pH。

16.如申請專利範圍第 15 項之方法，其中胺為二甲胺。

17.如申請專利範圍第 12 項之方法，其中該活化劑為丙烯酸或甲基丙烯酸。

18.如申請專利範圍第 17 項之方法，其中該活化劑為丙烯酸。

19.如申請專利範圍第 12 項之方法，其中該活化劑為丙

六、申請專利範圍

烯醯胺或甲基丙烯醯胺。

20.如申請專利範圍第 12 項之方法，亦含有：

在該蒸餾且無 4-(第二或第三)胺基吡啶之再結晶後，將 4-(第二或第三)胺基吡啶熔體加工成粒狀形式。

21.如申請專利範圍第 20 項之方法，其中 4-(第二或第三)胺基吡啶為 4-N,N-二烷基胺基吡啶。

22.如申請專利範圍第 21 項之方法，其中 4-(二烷基胺基吡啶為 4-N,N-二甲基胺基吡啶。

23.如申請專利範圍第 22 項之方法，其中熔體加工包括成片作用。

24.如申請專利範圍第 22 項之方法，其中熔體加工包括擠壓成粒作用。

25.一種製備第 4 位取代之吡啶化合物之方法，包含：

首先將 4-氰基吡啶與丙烯酸或甲基丙烯酸反應，俾可形成對應第一 1,4-取代之吡啶甜菜鹼；

其次，將 1,4-取代之甜菜鹼與第一或第二之二烷胺於實質上不具強鹼之介質中由胺與吡啶甜菜鹼提供之 pH 下進行反應，以取代離基並形成第二 1,4-取代之吡啶甜菜鹼；其中該第一或第二之二烷胺係相對於該第一 1,4-取代之吡啶甜菜鹼以至少 2：1 莫耳比呈現；及

處理第二 1,4-取代基之甜菜鹼以除去第一位取代基並形成第 4 位取代之吡啶化合物。

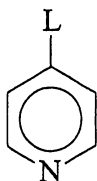
26.一種形成吡啶甜菜鹼之方法，包含：

將下式之第 4 位取代之吡啶：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

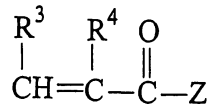
訂

六、申請專利範圍

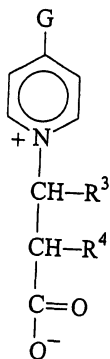


其中 L 為離基，選自氰基、鹵基、具有 6 至 10 個碳原子之芳基磺醯基，經由一個或以上具有 1 至 4 個碳原子之烷基選擇性取代；具有 6 至 10 個碳原子之芳基磺醯氧基；具有 1 至 8 個碳原子之烷基磺醯氧基；具有 6 至 10 個碳原子之芳氧基；具有 6 至 10 個碳原子之芳硫基（例如，苯硫基）；硝基；

與下式之 α, β -不飽和酸反應：



其中 R^3 及 R^4 ，其可相同或相異，各為 -H 或 C_1 - C_4 烷基，俾可形成下式之 1,4-取代之吡啶甜菜鹼：



其中 L， R^3 及 R^4 如前所定義。

27. 如申請專利範圍第 26 項之方法，其中 L 為氰基。

28. 如申請專利範圍第 26 項之方法，其中 R^3 為 -H 而 R^4 為 -H 或甲基。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

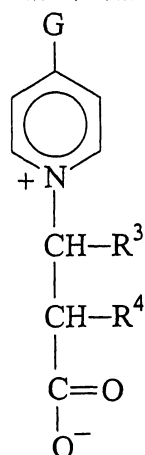
訂

六、申請專利範圍

29. 如申請專利範圍第 27 項之方法，其中 R^3 為 -H 而 R^4 為 -H 或甲基。

30. 如申請專利範圍第 29 項之方法，其中 R^4 為 -H。

31. 一種下式之吡啶甜菜鹼化合物



其中：G 為選自 -CN 及 -NR¹R² 之基，其中 R¹ 及 R²，其可相同或相異，各為 -H 或具有 1 至 10 個碳原子之烴基；及

R^3 及 R^4 ，其可相同或相異，選自 -H 及 C₁-C₄ 烷基。

32. 如申請專利範圍第 31 項之化合物，其中 G 為 -CN。

33. 如申請專利範圍第 32 項之化合物，其中 R^3 及 R^4 各為 -H。

34. 如申請專利範圍第 31 項之化合物，其中 G 為 -NR¹R²。

35. 如申請專利範圍第 34 項之化合物，其中 R^3 及 R^4 各為 -H 而 R¹ 及 R² 各為甲基。

36. 如申請專利範圍第 12 至 30 項中任一項之方法，其係以連續方式進行。

37. 如申請專利範圍第 36 項之方法，其中該方法係於一個或多個管狀反應器內進行。

六、申請專利範圍

38. 一種熱安定性 4-(第二或第三)胺基吡啶催化劑，其具有低於 50 之 APHA 顏色且當在 120℃ 下於氮氛圍內加熱 24 小時時，其顯示不大於 50 之 APHA 顏色之增加。

39. 如申請專利範圍第 38 項之催化劑，其為 4-N,N-二甲基胺基吡啶。

40. 如申請專利範圍第 39 項之催化劑，其具有低於 10 之 APHA 顏色，並在 120℃ 下於氮氛圍內加熱 24 小時後顯示不大於 50 之 APHA 顏色。

41. 一種具有低於 20 之 APHA 顏色之非晶性 4-N,N-二甲基胺基吡啶。

訂