

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2009-541429

(P2009-541429A)

(43) 公表日 平成21年11月26日(2009.11.26)

(51) Int.Cl.		F I		テーマコード (参考)
<b>C O 7 D 401/14</b>	<b>(2006.01)</b>	C O 7 D 401/14		4 C O 6 3
<b>C O 8 G 73/06</b>	<b>(2006.01)</b>	C O 8 G 73/06		4 H O 3 9
<b>C O 7 B 61/00</b>	<b>(2006.01)</b>	C O 7 B 61/00	3 0 0	4 J O 4 3

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 36 頁)

(21) 出願番号	特願2009-517150 (P2009-517150)	(71) 出願人	396023948
(86) (22) 出願日	平成19年6月25日 (2007. 6. 25)		チバ ホールディング インコーポレーテッド
(85) 翻訳文提出日	平成21年2月26日 (2009. 2. 26)		C i b a H o l d i n g I n c .
(86) 国際出願番号	PCT/EP2007/056301		スイス国, 4 0 5 7 バーゼル, クリベツクシュトラーセ 1 4 1
(87) 国際公開番号	W02008/003605	(74) 代理人	100068618
(87) 国際公開日	平成20年1月10日 (2008. 1. 10)		弁理士 萼 経夫
(31) 優先権主張番号	06116619.5	(74) 代理人	100104145
(32) 優先日	平成18年7月5日 (2006. 7. 5)		弁理士 宮崎 嘉夫
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)	(74) 代理人	100104385
(31) 優先権主張番号	07106899.3		弁理士 加藤 勉
(32) 優先日	平成19年4月25日 (2007. 4. 25)	(74) 代理人	100156889
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		弁理士 小山 京子

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 立体障害性ニトロキシルエーテルの製造方法

(57) 【要約】

【課題】 立体障害性ニトロキシルエーテルの製造方法

【解決手段】 本発明は、ニトロキシルラジカルをアルデヒド及びヒドロペルオキシドで反応させることによる、対応する立体障害性ニトロキシルラジカルより特定の立体障害性ニトロキシルエーテルを製造する新規な方法に関する。このニトロキシルエーテル形成は、様々な開始ニトロキシルラジカルから実施され得、続いてさらに反応して所望の化合物となる。この方法によって製造される化合物は、光、酸素及び/又は熱の悪影響に対するポリマーの安定剤として、並びに、ポリマーの難燃剤として効果的である。

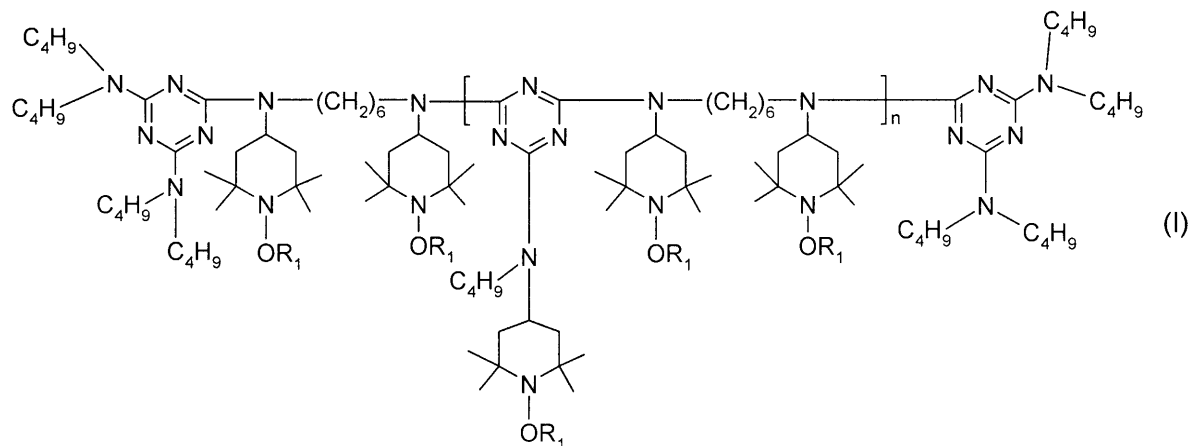
【選択図】 なし

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 ( I )

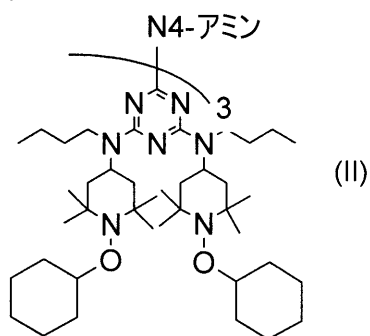
## 【化 1】



10

又は式 ( I I )

## 【化 2】

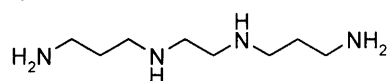


20

( 式中、

N 4 - アミンは

## 【化 3】



30

を表し、

n は 1 乃至 10 の数を表し、そして

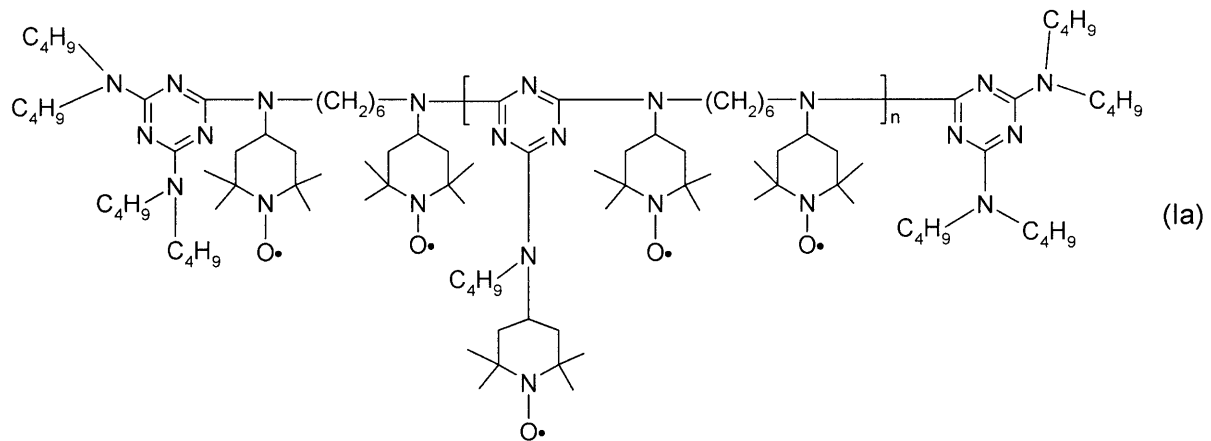
R<sub>1</sub> は炭素原子数 1 乃至 5 のアルキル基を表す。)

で表される立体障害性ニトロキシルエーテルを製造する方法であって；

式 ( I ) で表される立体障害性ニトロキシルエーテルの場合、

a ) 式 ( I a )

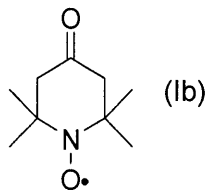
## 【化 4】



で表される化合物を、*n* - ヘキシルアルデヒド、*n* - ペンチルアルデヒド、*n* - ブチルアルデヒド、*n* - プロピルアルデヒド又はアセトアルデヒド、並びにヒドロペルオキシドと金属触媒の存在下で反応させる工程；又は

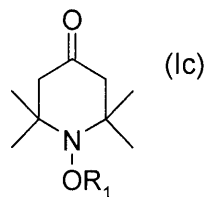
b 1) 式 (I b)

## 【化 5】



で表される化合物を *n* - ヘキシルアルデヒド、*n* - ペンチルアルデヒド、*n* - ブチルアルデヒド、*n* - プロピルアルデヒド又はアセトアルデヒド又は前記アルデヒドとそれら夫々のアルコールとの混合物、並びにヒドロペルオキシドと金属触媒の存在下で反応させ、式 (I c)

## 【化 6】

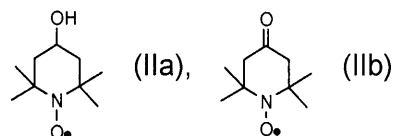


で表される化合物を生じさせ、さらに反応させて式 (I) で表される化合物を形成する工程を含み；

式 (II) で表される立体障害性ニトロキシルエーテルの場合、

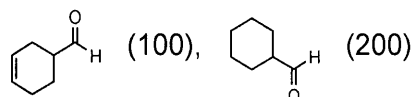
a) 式 (II a) 又は (II b)

## 【化 7】



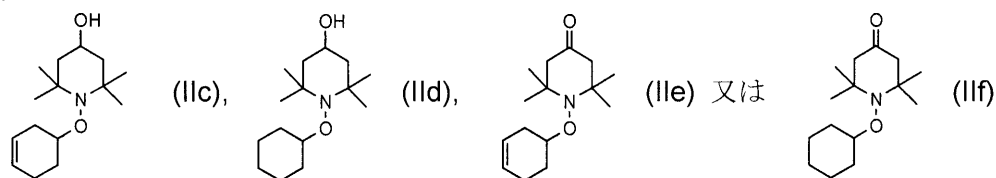
で表される化合物を式 (100) 又は (200)

## 【化 8】



で表される化合物、並びにヒドロペルオキシドと、金属触媒の存在下で反応させて、式 (II c)、(II d)、(II e) 又は (II f)

## 【化 9】



で表される化合物を生じさせ、さらに反応させて式 ( I I ) で表される化合物を形成する工程を含む方法。

## 【請求項 2】

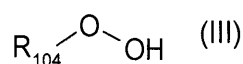
式 ( I ) 中、 $R_1$  が  $n$  - プロピル基であり、アルデヒドがブチルアルデヒドである、請求項 1 記載の方法。

10

## 【請求項 3】

ヒドロペルオキシドが式 ( I I I ) で表される

## 【化 10】



( 式中、 $R_{104}$  は水素原子、炭素原子数 5 乃至 12 のシクロアルキル基、炭素原子数 1 乃至 24 のアルキル基、フェニル基又は 1 乃至 4 つのアルキル - 炭素原子数 1 乃至 4 のアルキル基で置換されているフェニル基を表す )、請求項 1 記載の方法。

20

## 【請求項 4】

ヒドロペルオキシドが第三ブチルヒドロペルオキシド、クミルヒドロペルオキシドまた  $H_2O_2$  である、請求項 5 記載の方法。

## 【請求項 5】

金属触媒が、 $Ag$ 、 $Mn$ 、 $Fe$ 、 $Cu$ 、 $Zr$ 、 $Na$ 、 $Mg$ 、 $Ca$ 、 $Al$ 、 $Pd$ 、 $In$  又は  $Ce$  の任意の酸化状態での塩又は錯体である、請求項 1 記載の方法。

## 【請求項 6】

金属触媒が  $Fe^{2+}$  又は  $Fe^{3+}$ 、 $Cu^+$  又は  $Cu^{2+}$ 、 $Na^+$  又は  $Ca^{2+}$  の塩である、請求項 5 記載の方法。

## 【請求項 7】

金属触媒が、立体障害性ニトロキシル基のモル当量に基づいて、0.0005 乃至 10.0 モル当量の量で存在する、請求項 1 記載の方法。

30

## 【請求項 8】

反応が温度 0 乃至 100 で実施される、請求項 1 記載の方法。

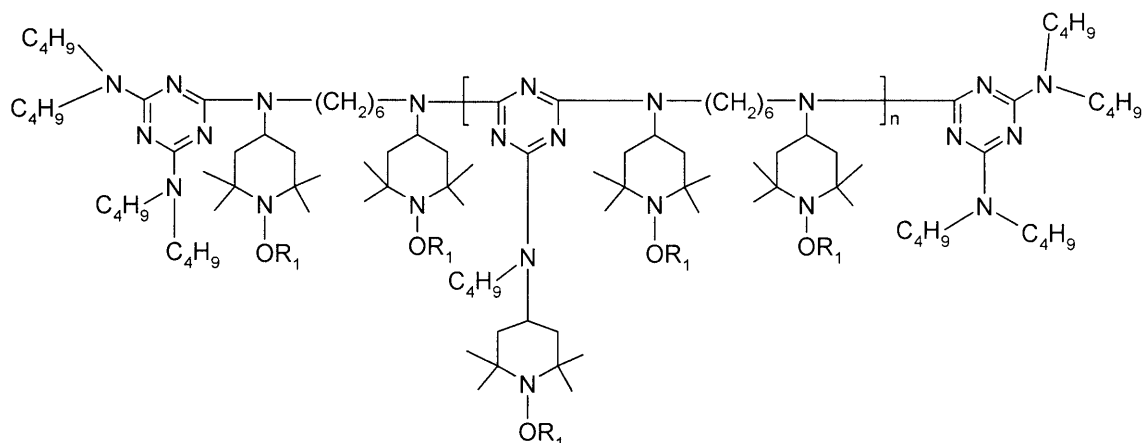
## 【請求項 9】

pH 値が 1 乃至 10 である、請求項 1 記載の方法。

## 【請求項 10】

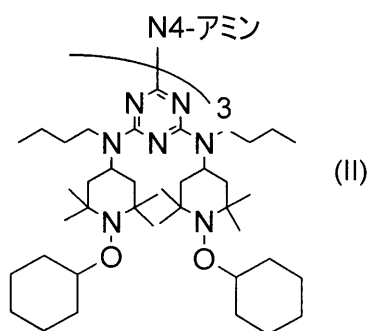
式 ( I ) 又は式 ( I I )

## 【化 1 1】



10

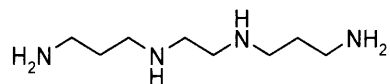
又は



20

(式中、N4 - アミンは

## 【化 1 2】



30

を表し、

n は 1 乃至 10 の数を表し、そして

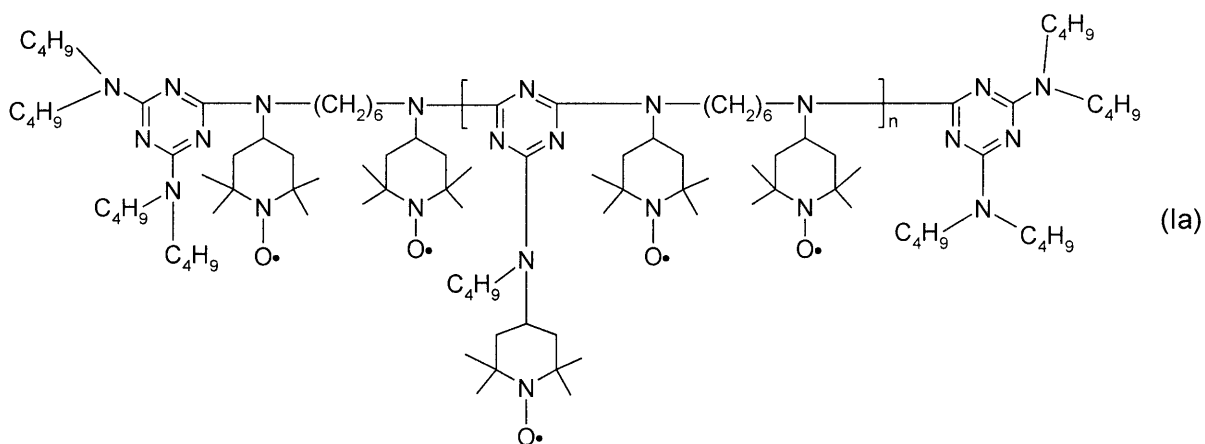
R<sub>1</sub> はプロピル基を表す。)

で表される立体障害性ニトロキシルエーテルを製造する方法であって、

式 (I) で表される立体障害性アミンの場合、

a) 式 (I a)

## 【化 1 3】



40

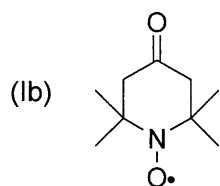
で表される化合物を、n - ヘキシルアルデヒド、n - ペンチルアルデヒド、n - ブチルアルデヒド、n - プロピルアルデヒド、又はアセトアルデヒド、並びにヒドロペルオキシド

50

と金属触媒の存在下で反応させる工程；又は

b 1) 式 (I b)

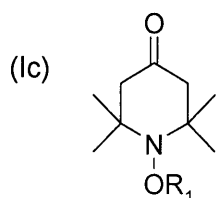
【化 1 4】



で表される化合物を n - ヘキシルアルデヒド、n - ペンチルアルデヒド、n - ブチルアルデヒド、n - プロピルアルデヒド又はアセトアルデヒド又は前記アルデヒドとそれらの夫々のアルコールとの混合物、並びにヒドロペルオキシドと金属触媒の存在下で反応させ、式 (I c)

10

【化 1 5】

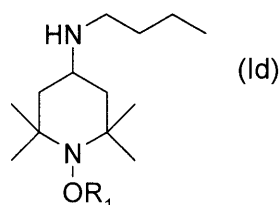


で表される化合物を生じさせる工程、そして、

20

b 2) さらに式 (I c) で表される化合物をブチルアミンと反応させ、続いて水素化し、式 (I d)

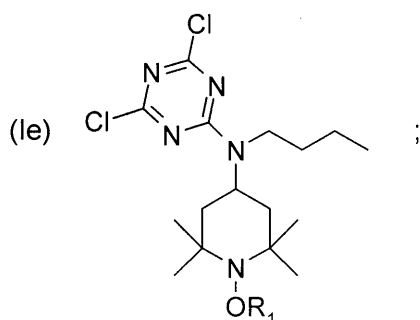
【化 1 6】



で表される化合物を生じさせ、それを塩化シアヌルと反応させて式 (I e)

30

【化 1 7】



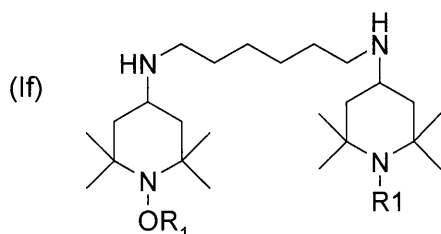
40

で表される化合物とし、そして、式 (I c) で表される化合物を 1, 6 - ジアミノヘキサ

40

ンと反応させ、続いて水素化し、式 (I f)

【化 1 8】



50

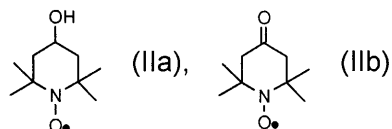
で表される化合物を生じさせる工程；そして

b 3) 式 (I e) で表される化合物と (I f) で表される化合物を反応させて式 (I) で表される化合物を生じさせる工程を含み；

式 (I I) で表される立体障害性ニトロキシルエーテルの場合、

a) 式 (I I a) 又は (I I b)

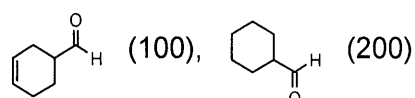
【化 1 9】



10

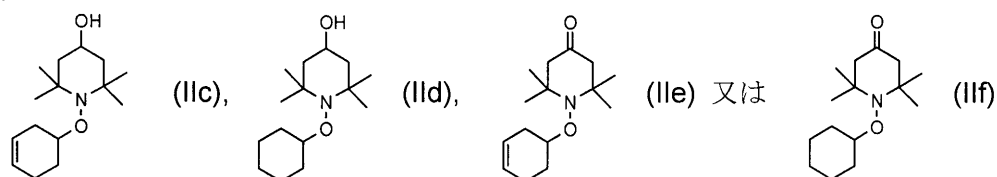
で表される化合物を式 (100) 又は (200)

【化 2 0】



で表される化合物、並びにヒドロペルオキシドと、金属触媒の存在下で反応させて、式 (I I c)、(I I d)、(I I e) 又は (I I f)

【化 2 1】



20

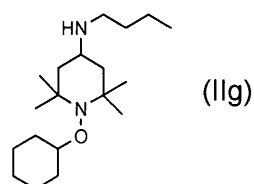
で表される化合物を生じさせる工程；

b 1) さらに

化合物 (I I e) 又は (I I f) を直接 n - ブチルアミンと反応させ、続いて水素化することにより、そして

式 (I I c) 又は (I I d) で表される化合物のアルコール基を保護した後、保護基を n - ブチルアミンと反応させ、続いて水素化することにより、式 (I I g)

【化 2 2】

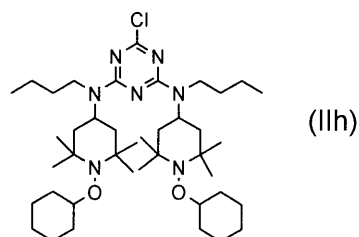


30

で表される化合物を生じさせる工程；

b 2) 式 (I I g) で表される化合物を塩化シアヌルと反応させて式 (I I h)

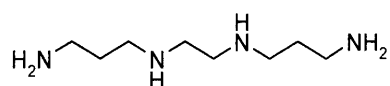
【化 2 3】



40

を生じさせ、それを

【化 2 4】

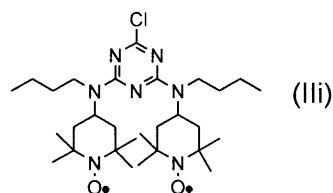


50

の N 4 - アミンと反応させて、式 ( I I ) で表される化合物を生じさせる工程 ; 又は代わりに、

b 3 ) 式 ( I I i )

【化 2 5】



で表される化合物を化合物 1 0 0 又は 2 0 0、並びにヒドロペルオキシドと、金属触媒の存在下で反応させ、続いて化合物 ( I I h ) を生じさせるのに適切である水素化をし、さらに N 4 - アミンと反応させて式 ( I I ) で表される化合物を生じさせる工程を含む方法

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【 0 0 0 1】

本発明は、ニトロキシラジカルをアルデヒド及びヒドロペルオキシドで反応させることによる、対応する立体障害性ニトロキシラジカルより特定の立体障害性ニトロキシラジカルエーテルを製造する新規な方法に関する。このニトロキシラジカル形成は、様々な開始ニトロキシラジカルから実施され得、続いてさらに反応して所望の化合物となる。この方法によって製造される化合物は、光、酸素及び / 又は熱の悪影響に対するポリマーの安定剤として、並びに、ポリマーの難燃剤として効果的である。

【背景技術】

【 0 0 0 2】

本発明において使用される用語 “ 立体障害性ニトロキシラジカル ” とは、用語 “ 立体障害性ニトロキシド ( 窒素酸化物 ) ” と同義語であり、それはまた文献において頻繁に使用されている。このため、本発明において使用される用語 “ 立体障害性ニトロキシラジカルエーテル ” とは、立体障害性ニトロキシドエーテル又は立体障害性アルコキシアミンの同義語として使用される。

【 0 0 0 3】

立体障害性ニトロキシラジカルエーテルは重要な工業的な関心物であり、それらを製造するための産業上利用可能な方法を開発するための多くの試みがなされている。

【 0 0 0 4】

例えば、国際公開第 0 1 / 9 2 2 2 8 号パンフレットは、ニトロキシラジカルエーテル、例えば N - ヒドロカルビルオキシで置換されたヒンダードアミン化合物を、対応する N - オキシラジカル中間体を炭化水素と有機ヒドロペルオキシドと銅触媒の存在下で反応させることによって製造する方法を記載している。

【 0 0 0 5】

国際公開第 0 3 / 0 4 5 9 1 9 号パンフレットは、ニトロキシラジカルエーテル、例えば N - ヒドロカルビルオキシで置換されたヒンダードアミン化合物を、対応する N - オキシラジカル中間体を炭化水素と有機ヒドロペルオキシドとヨウ化物触媒の存在下で反応させることによって製造する方法を記載している。

【 0 0 0 6】

2, 2, 6, 6 - テトラメチル - 1 - オキソピペリジニウムクロリドの - H 原子を有するケトンとの反応は、例えば、T. Renら (Bull. Chem. Soc. Jpn., 69, 2935 - 2941 (1996)) 及び Y. - C. Liuら (Chinese Journal of Chemistry, 14 (3), 252 - 258 (1996)) に記載されている。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

10

20

30

40

50



## 【 0 0 0 7 】

驚くべきことに、立体障害性ニトロキシル化合物をヒドロペルオキシド及び金属触媒の存在下でアルデヒドと反応させることによって、立体障害性ニトロキシルエーテルを製造できることが見出された。

## 【 0 0 0 8 】

短い反応時間で、非常に高い収率が獲得される。加えて、出発原料濃度は非常に高くに選択し得ることから、優れた容積 / 時間収率につながる。反応条件は他の従来技術と比べて穏やかであり、反応は、二量体、三量体又はオリゴマー体の副生成物を同時形成することなく、非常に選択的である。

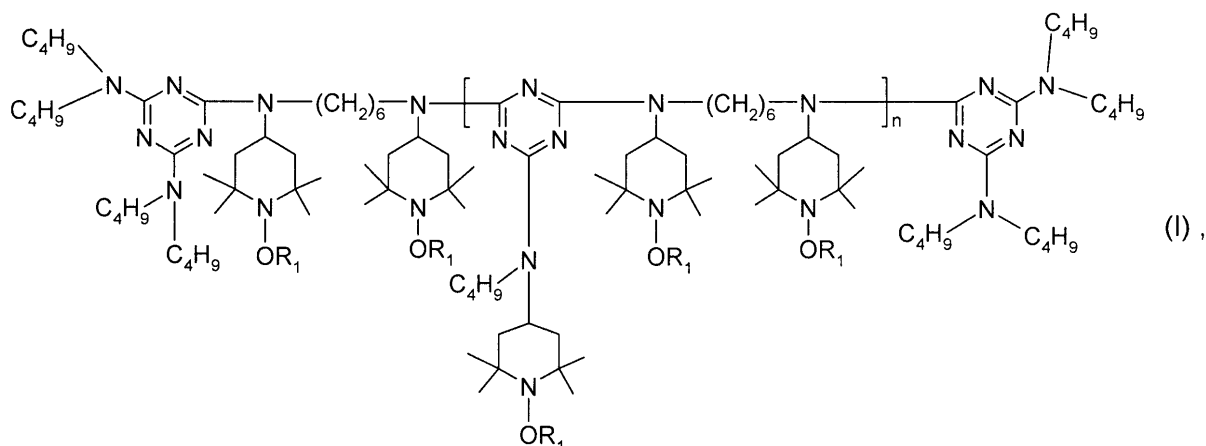
## 【 課題を解決するための手段 】

10

## 【 0 0 0 9 】

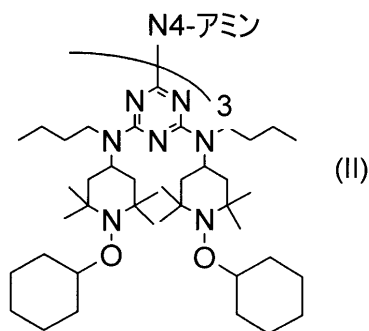
本発明の一側面は、式 ( I ) 又は ( I I )

## 【 化 1 】



20

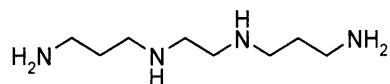
又は



30

( 式中、N 4 - アミンは

## 【 化 2 】



40

を表し、

n は 1 乃至 1 0 の数を表し、そして

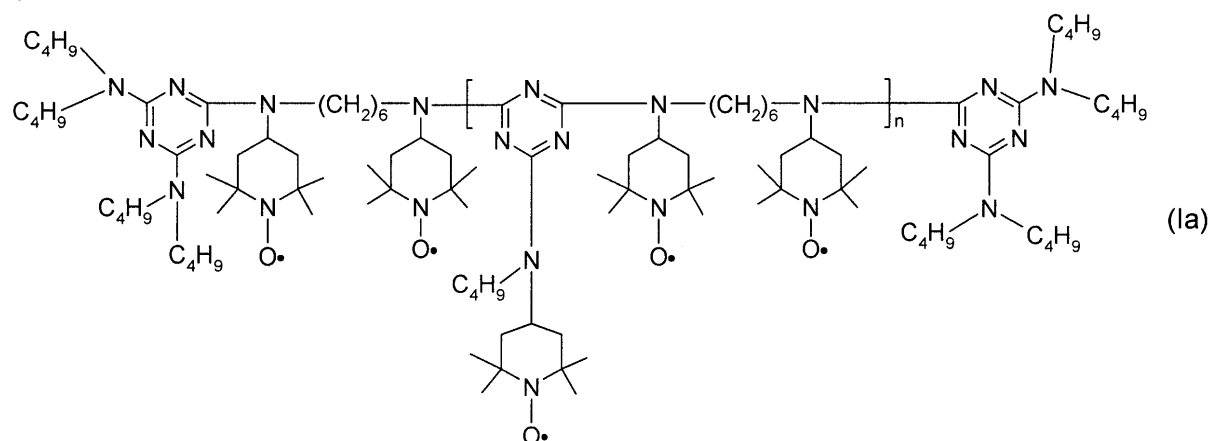
R<sub>1</sub> は炭素原子数 1 乃至 5 のアルキル基を表す。)

で表される立体障害性ニトロキシルエーテルを製造する方法であって、

式 ( I ) で表される立体障害性ニトロキシルエーテルの場合、

a ) 式 ( I a )

## 【化 3】

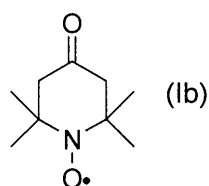


10

で表される化合物を *n* - ヘキシルアルデヒド、*n* - ペンチルアルデヒド、*n* - ブチルアルデヒド、*n* - プロピルアルデヒド又はアセトアルデヒド、並びにヒドロペルオキシドと金属触媒の存在下で反応させる工程；又は

b 1) 式 (I b)

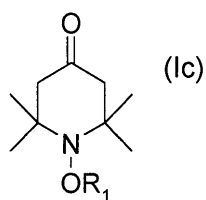
## 【化 4】



20

で表される化合物を *n* - ヘキシルアルデヒド、*n* - ペンチルアルデヒド、*n* - ブチルアルデヒド、*n* - プロピルアルデヒド又はアセトアルデヒド又は前記アルデヒドとそれらの夫々のアルコールとの混合物、並びにヒドロペルオキシドと金属触媒の存在下で反応させ、式 (I c)

## 【化 5】



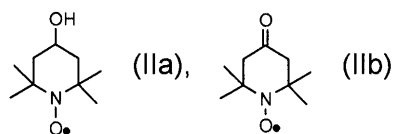
30

で表される化合物を生じさせ、さらに反応させて式 (I) で表される化合物を形成する工程を含み；

式 (II) で表される立体障害性ニトロキシルエーテルの場合、

a) 式 (II a) 又は (II b)

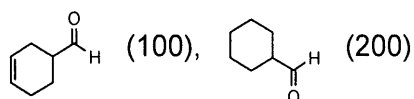
## 【化 6】



40

で表される化合物を式 (100) 又は (200)

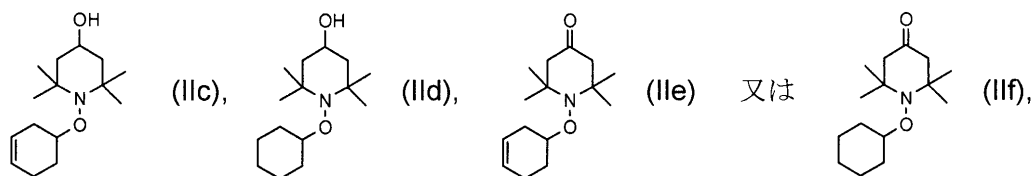
## 【化 7】



で表される化合物、並びにヒドロペルオキシドと、金属触媒の存在下で反応させて、式 (II c)、(II d)、(II e) 又は (II f)

50

## 【化 8】



で表される化合物を生じさせ、さらに反応させて式 ( I I ) で表される化合物を形成する工程を含む方法である。

## 【発明を実施するための形態】

10

## 【 0 0 1 0 】

好ましくは式 ( I ) における  $R_1$  は  $n$  - プロピル基であり、アルデヒドはブチルアルデヒドである。

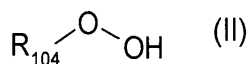
## 【 0 0 1 1 】

好ましくは式 ( I ) 及び ( I a ) で表される化合物において、 $n$  は 1、3、5 及び 7 の数の混合である。

## 【 0 0 1 2 】

例えばヒドロペルオキシドは、式 ( I I )

## 【化 9】



20

で表されるものであり、式中  $R_{104}$  は、水素原子、炭素原子数 5 乃至 12 のシクロアルキル基、炭素原子 1 乃至 24 のアルキル基、フェニル基又は 1 - 4 のアルキル 炭素原子数 1 乃至 4 のアルキル基で置換されたフェニル基を表す。

## 【 0 0 1 3 】

好ましくはヒドロペルオキシドは第三ブチルヒドロペルオキシド、クミルヒドロペルオキシド又は  $H_2O_2$  である。

## 【 0 0 1 4 】

特に好ましくは  $H_2O_2$  である。

## 【 0 0 1 5 】

ヒドロペルオキシド、特に  $H_2O_2$  は、通常水に溶解させて、全溶液量に基づいて 1 質量 % 乃至 90 質量 % の濃度で使用され得る。好ましくは濃度は 20 質量 % 乃至 70 質量 % である。

30

## 【 0 0 1 6 】

ヒドロペルオキシド、特に  $H_2O_2$  はまた現場で、例えば電気分解で製造される。

## 【 0 0 1 7 】

金属触媒は、遷移金属触媒、又はルイス酸性である金属触媒、或いは水溶性イオン化合物の群から選択され得、好ましくは、スカンジウム、チタニウム、バナジウム、クロミウム、マンガン、鉄、コバルト、ニッケル、銅、亜鉛、ガリウム、ゲルマニウム、イットリウム、ジルコニウム、ニオブ、モリブデン、ルテニウム、ロジウム、パラジウム、銀、カドミウム、インジウム、スズ、アンチモン、ランタン、セリウム、ハフニウム、タンタル、タングステン、レニウム、オスミウム、イリジウム、プラチナ、金、水銀、タリウム、鉛、ビスマス、アルミニウム、マグネシウム、カルシウム、リチウム、バリウム、ホウ素、ナトリウム、カリウム、セシウム、ストロンチウム又はそれらの組み合わせからなる群から選択される。

40

## 【 0 0 1 8 】

金属触媒は、有機又は無機ポリマー骨格に結合し得、均一触媒系又は不均一触媒系をもたらす。

## 【 0 0 1 9 】

上述の金属触媒は、遷移金属の錯体化学で一般に知られているアニオン性リガンド、例

50

えば、無機又は有機酸由来のアニオン、例えば  $F^-$ 、 $Cl^-$ 、 $Br^-$  又は  $I^-$  などのハライド、 $BF_4^-$ 、 $PF_6^-$ 、 $SbF_6^-$  又は  $AsF_6^-$  系のフルオロ錯体、オキソ酸のアニオン、アルコール、あるいはシクロペンタジエンの又はオキシドのアニオンを含み得る。

#### 【0020】

更なる例は：硫酸塩、リン酸塩、過塩素酸塩、過臭素酸塩、過ヨウ素酸塩、アンチモン塩、ヒ酸塩、硝酸塩、炭酸塩、炭素原子数 1 乃至 30 のカルボン酸アニオン、例えば、ホルメート、アセテート、トリフルオロアセテート、トリクロロアセテート、プロピオネート、ブチレート、ベンゾエート、ステアレート、フェニルアセテート、モノ -、ジ - 又はトリクロロ - 又はフルオロアセテート、スルホネート、例えばメチルスルホネート、エチルスルホネート、プロピルスルホネート、ブチルスルホネート、トリフルオロメチルスルホネート（トリフレート）、非置換の又は炭素原子数 1 乃至 4 のアルキル基、炭素原子数 1 乃至 4 のアルコキシ基、又はハロ - 特にフルオロ -、クロロ -、又はブロモ - 置換されたフェニルスルホネート又はベンジルスルホネート、カルボキシレート、例えばトシレート、メシレート、プロシレート、p - メトキシ又は p - エトキシフェニルスルホネート、ペンタフルオロフェニルスルホネート又は 2, 4, 6 - トリイソプロピルスルホネート、ホスホネート、例えばメチルホスホネート、エチルホスホネート、プロピルホスホネート、ブチルホスホネート、フェニルホスホネート、p - メチルフェニルホスホネート又はベンジルホスホネート、並びにまた炭素原子数 1 乃至 12 のアルコール、例えば直鎖又は分枝状の炭素原子数 1 乃至 12 のアルコール、例えばメタノレート又はエタノレートなどである。

#### 【0021】

アニオン性及び中性リガンドもまた、金属触媒の錯カチオンの好ましい配位数、特に 4、5 又は 6 まで存在し得る。更なる負電荷は、カチオン、特に  $Na^+$ 、 $K^+$ 、 $NH_4^+$  又は（炭素原子数 1 乃至 4 のアルキル） $_4N^+$  などの一価のカチオンによって釣り合わせられる。これらアニオン性及び中性リガンドは、例えば触媒活性を減少させる目的で、対応する遷移金属の反応性を調整するために使用され得る。

#### 【0022】

中性リガンドは遷移金属の錯体化学で一般に知られているものである。適当な無機リガンドは、水（ $H_2O$ ）、アミノ、窒素、一酸化炭素及びニトロシルからなる群から選択される。適当な有機リガンドは、ホスフィン、例えば  $(C_6H_5)_3P$ 、 $(i-C_3H_7)_3P$ 、 $(C_5H_9)_3P$  又は  $(C_6H_{11})_3P$  など、ジ -、トリ -、テトラ - 及びヒドロキシアミン、例えばエチレンジアミン、エチレンジアミノテトラアセテート（EDTA）、N, N - ジメチル - N, N' - ビス（2 - ジメチルアミノエチル） - エチレンジアミン（Me<sub>6</sub>TREN）、カテコール、N, N' - ジメチル - 1, 2 - ベンゼンジアミン、2 - （メチルアミノ）フェノール、3 - （メチルアミノ） - 2 - ブタノール又は N, N' - ビス（1, 1 - ジメチルエチル） - 1, 2 - エタンジアミン、N, N, N', N'', N''' - ペンタメチレンジエチルトリアミン（PMDETA）、炭素原子数 1 乃至 8 のグリコール又はグリセリド、例えばエチレン又はプロピレングリコール又はそれらの誘導体、例えばジ -、トリ - 又はテトラグリム、及びモノデンテート又はビデンテート複素環 e<sup>-</sup>ドナーリガンド、からなる群から選択される。

#### 【0023】

金属触媒、特に遷移金属触媒は、更に、例えば、フラン、チオフェン、ピロール、ピリジン、ビス - ピリジン、ピコリルイミン、フェナントロリン、ピリミジン、ビス - ピリミジン、ピラジン、インドール、サレン、クマロン、チオナフテン、カルバゾール、ジベンゾフラン、ジベンゾチオフェン、ピラゾール、イミダゾール、ベンズイミダゾール、オキサゾール、チアゾール、ビス - チアゾール、イソキサゾール、イソチアゾール、キノリン、ビス - キノリン、イソキノリン、ビス - イソキノリン、アクリジン、クロメン、フェナジン、フェノキサジン、フェノチアジン、トリアジン、チアンテレン、プリン、ビス - イミダゾール及びビス - オキサゾールからなる群から選択される非置換の又は置換された複素アレーンから誘導される、複素環 e<sup>-</sup>ドナーリガンドを含み得る。

## 【0024】

例えば、金属触媒は、Ag、Mn、Fe、Cu、Zr、Na、Mg、Ca、Al、Pd、In又はCeの任意の酸化状態での塩又は錯体である。

## 【0025】

例えば、金属触媒は、Fe、Cu、Mn、Na、Mg、Pd、In、Zr又はBiの任意の酸化状態での塩又は錯体である。

## 【0026】

好ましくは、金属触媒は $\text{Fe}^{2+}$ 又は $\text{Fe}^{3+}$ 、 $\text{Cu}^+$ 又は $\text{Cu}^{2+}$ 、 $\text{Na}^+$ 又は $\text{Ca}^{2+}$ の塩である。

## 【0027】

上記金属イオンに対する代表的な対イオンは無機酸又は有機酸から誘導される。対イオンの例は、 $\text{Cl}^-$ 、 $\text{NO}_3^-$ 、 $\text{SO}_4^{2-}$ 、 $\text{CO}_3^{2-}$ 、 $\text{PO}_4^{3-}$ 、 $\text{CH}_3\text{COO}^-$ 、 $\text{SO}_3^{2-}$ 又は $\text{CF}_3\text{SO}_3^-$ である。

## 【0028】

金属触媒は、金属に応じて、概して0.0005乃至10.0モル当量の量で存在する。

例えば、 $\text{Cu}^+$ 又は $\text{Cu}^{2+}$ は、立体障害性ニトロキシラジカルのモル当量に対して、好ましくは0.0005乃至0.2モル当量で、より好ましくは0.005乃至0.05モル当量の量で使用される。例えば、 $\text{Na}^+$ は、立体障害性ニトロキシラジカルのモル当量に対して、好ましくは0.005乃至3.0モル当量で、より好ましくは0.01乃至2.0モル当量の量で使用される。

## 【0029】

本方法は、概して標準大気圧で実施される。非常に低い沸点を有するアルデヒドの場合には、反応の間、加圧することが有利であり得る。

## 【0030】

反応時間は通常は短く、使用する立体障害性ニトロキシラジカルに依存する。例えば、反応時間は0.5時間乃至20時間と様々であり、例えば、1時間乃至7時間である。

## 【0031】

反応は通常、使用する触媒に依存して、0 乃至100 の温度で実施される。

## 【0032】

例えば、 $\text{Cu}^+$ 又は $\text{Cu}^{2+}$ を使用する場合、反応温度は特に10 乃至60 であり、好ましくは25 乃至50 である。 $\text{Na}^+$ を使用する場合、反応温度は好ましくは25 乃至100 、より好ましくは60 乃至100 である。

## 【0033】

pH値は1乃至10と様々である。好ましくは中性乃至わずかに酸性、例えばpH 4乃至6である。

## 【0034】

様々な無機酸及び有機酸がpH値を好ましい範囲に維持するために使用され得、無機酸及び有機酸の例は既に上述したとおりである。代表的な例としては、 $\text{HCl}$ 、 $\text{H}_2\text{SO}_4$ 、 $\text{H}_3\text{PO}_4$ 、 $\text{CH}_3\text{COOH}$ 、 $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$ 又は、例えば $\text{H}_3\text{PO}_4$ 又は $\text{CH}_3\text{COOH}$ をベースとするバッファー系である。

## 【0035】

反応は、更なる溶媒と共に或いは無しに実施され得る。ある場合には、反応を二相系、例えば一相を水にて実施することが有利であり得る。二相系はまた、アルデヒドが水相に完全には溶解しないような場合において有用であり得る。立体障害性ニトロキシラジカルは水相中か又は有機相中にあり得、アルデヒドは夫々の別の相にあり得る。非混和性相の場合、相間移動触媒、概して両親媒性分子か又は適切な不活性な共溶媒を使用することが有利であり得る。代表的な相間移動触媒は、アニオン含有塩、例えばテトラアルキルアンモニウムのハライド、ヒドロキシド、ヒドロゲンスルフェート、ホスフェート、及びアルキルアリアルホスホニウム化合物である。相間移動プロセスの最新例は、例えば、Ch

10

20

30

40

50

emical Industry Digest (2005), 18 (7), 49 - 62, Topics In Catalysis (2004), 29 (3 - 4), 145 - 161又はInterfacial Catalysis (2003), 159 - 201に見出される。

【0036】

代表的な不活性溶媒としては、例えば、水、アルカン、トルエン、キシレン、ニトロベンゼン、酢酸、エステル、例えば酢酸エチル、アルコール、例えばエタノール又は第三ブタノール、ハロゲン化溶媒、例えば塩化メチレン又はクロロベンゼン、イオン性液体、エーテル、例えばテトラヒドロフラン又は第三ブチルメチルエーテル、NMP又は超臨界二酸化炭素である。基本的には、全ての安定型ヒドロペルオキシド（例えば安定型過酸化水素）溶媒がこの方法において使用され得る。前述したように、アルコールが本方法において、特に使用されるアルデヒドを酸化によって形成する方法において、共溶媒として使用され得る。例えば、ラジカル形成種がアセトアルデヒドであるような方法においてエタノールが使用され得る。

10

【0037】

アルデヒド及びヒドロペルオキシドは広い濃度範囲で使用可能である。これらは該して立体障害性ニトロキシルラジカルに比べて過剰量で使用される。該してアルデヒドについては、立体障害性ニトロキシルラジカルのモル量に対して、1.05乃至20モル当量、例えば1.25乃至5モル当量の過剰である。ヒドロペルオキシドは、立体障害性ニトロキシルラジカルのモル量に対して、1乃至10モル当量、例えば1.5乃至3モル当量の過剰で該して使用される。

20

【0038】

反応は幾つかの方法で実施され得る。例えば、立体障害性ニトロキシルラジカルをアルデヒドに溶解する。必要であれば非活性な共溶媒を加える。この溶液に対して、ヒドロペルオキシドの水溶液を加え、単時間の攪拌の後、金属触媒を水又は適当な溶媒に溶解したものを加えるか、或いは例えばパウダー形態で直接加える。混合物を攪拌し、適当な時間反応させる。方法の別の実施態様において、アルデヒドを適当な溶媒に溶解し、続いてヒドロペルオキシドを加えることが可能である。一定時間経過後、立体障害性ニトロキシドラジカルを加え、適切な溶媒で溶解するか又はそのまま触媒を加える。立体障害性ニトロキシルラジカルを適当な溶媒に溶解し、触媒を加え、その後アルデヒド及びヒドロペルオキシドを時間をかけて - 同時に又は順々に加えることも可能である。

30

好ましくは、酸化剤を適切な溶媒中の立体障害性ニトロキシドラジカル及びアルデヒド及び金属触媒の溶液に時間をかけて加えるか、或いは、酸化剤及びアルデヒドを立体障害性ニトロキシルラジカル及び金属触媒の溶液に時間をかけて加える。

【0039】

最初にアルデヒドの総量又はその一部のみを使用することも可能である。残量はその後所望の時間経過後に反応混合物に投入され得る。ヒドロペルオキシド及び金属触媒は反応混合物に最初にすべて一緒に加えるか、或いは、一定時間経過後に一部が加えられ得る。

【0040】

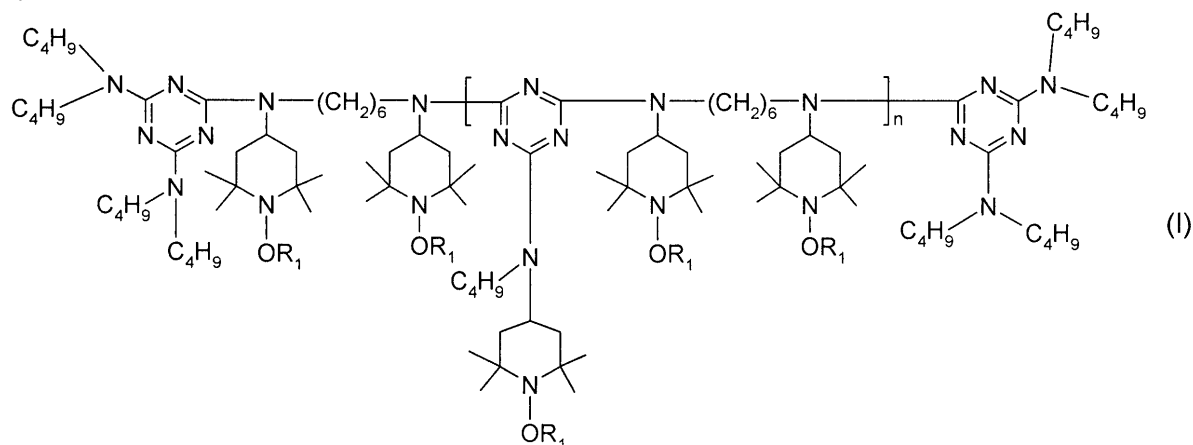
N-H前駆体から出発する場合、それを酸化して対応するニトロキシルラジカルにし、その後ワンポットで反応を続行し所望のニトロキシエーテルを得ることも可能である。

40

【0041】

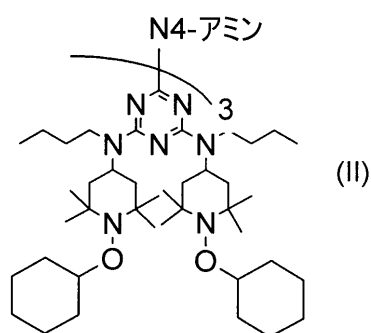
本発明の特定の実施態様は、式(I)又は式(II)

## 【化 1 0】



10

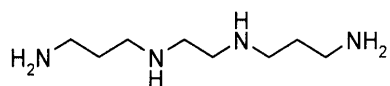
又は



20

(式中、N4-アミンは

## 【化 1 1】



30

を表し、

n は 1 乃至 10 の数を表し、そして

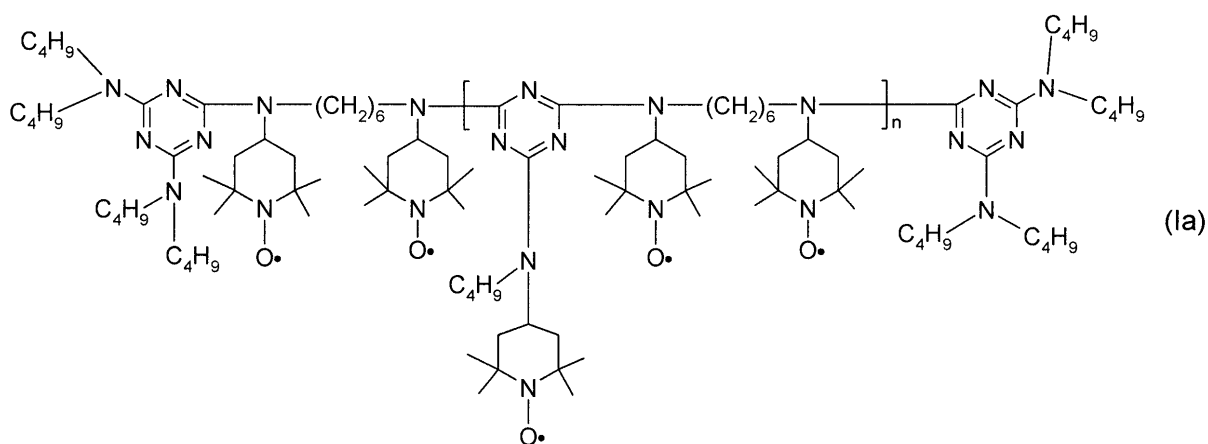
R<sub>1</sub> はプロピル基を表す。)

で表される立体障害性ニトロキシルエーテルを製造する方法であって、

式 (I) で表される立体障害性アミンの場合、

a) 式 (I a)

## 【化 1 2】



40

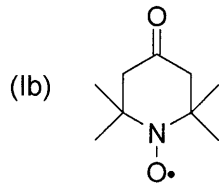
で表される化合物を、n - ヘキシルアルデヒド、n - ペンチルアルデヒド、n - ブチルアルデヒド、n - プロピルアルデヒド、又はアセトアルデヒド、並びにヒドロペルオキシド

50

と金属触媒の存在下で反応させる工程；又は

b 1) 式 (I b)

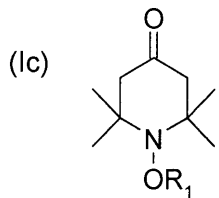
【化 1 3】



で表される化合物を n - ヘキシルアルデヒド、n - ペンチルアルデヒド、n - ブチルアルデヒド、n - プロピルアルデヒド又はアセトアルデヒド又は前記アルデヒドとそれらの夫々のアルコールとの混合物、並びにヒドロペルオキシドと金属触媒の存在下で反応させ、式 (I c)

10

【化 1 4】

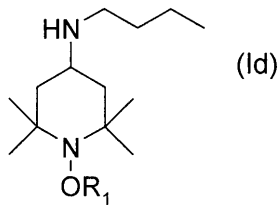


で表される化合物を生じさせる工程、そして、

20

b 2) さらに式 (I c) で表される化合物をブチルアミンと反応させ、続いて水素化し、式 (I d)

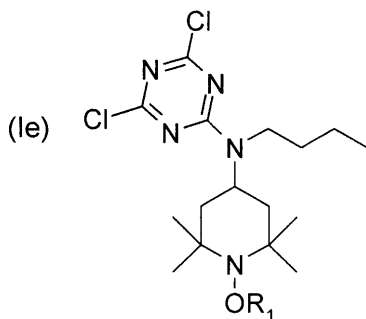
【化 1 5】



で表される化合物を生じさせ、それを塩化シアヌルと反応させて式 (I e)

30

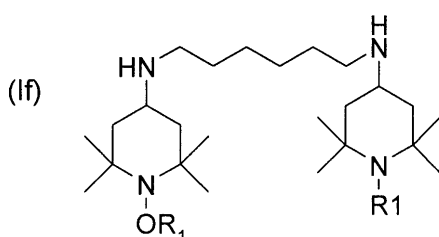
【化 1 6】



で表される化合物とし、そして、式 (I c) で表される化合物を 1, 6 - ジアミノヘキサンと反応させ、続いて水素化し、式 (I f)

40

【化 1 7】



50



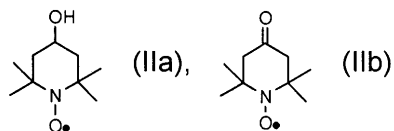
で表される化合物を生じさせる工程；そして

b 3) 式 (I e) で表される化合物と (I f) で表される化合物を反応させて式 (I) で表される化合物を生じさせる工程を含み；

式 (I I) で表される立体障害性ニトロキシルエーテルの場合、

a) 式 (I I a) 又は (I I b)

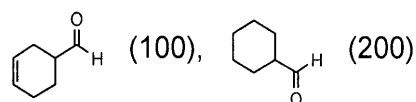
【化 1 8】



10

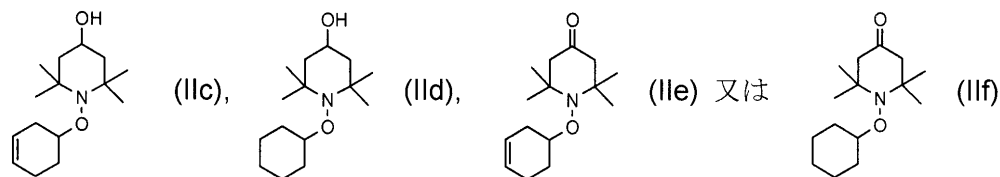
で表される化合物を式 (100) 又は (200)

【化 1 9】



で表される化合物、並びにヒドロペルオキシドと、金属触媒の存在下で反応させて、式 (I I c)、(I I d)、(I I e) 又は (I I f)

【化 2 0】



20

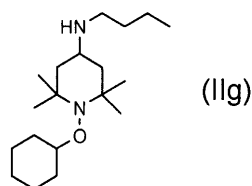
で表される化合物を生じさせる工程；

b 1) さらに

化合物 (I I e) 又は (I I f) を直接 n - ブチルアミンと反応させ、続いて水素化することにより、そして

式 (I I c) 又は (I I d) で表される化合物のアルコール基を保護した後、保護基を n - ブチルアミンと反応させ、続いて水素化することにより、式 (I I g)

【化 2 1】

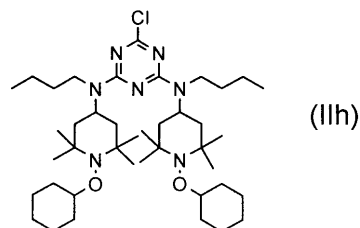


30

で表される化合物を生じさせる工程；

b 2) 式 (I I g) で表される化合物を塩化シアヌルと反応させて式 (I I h)

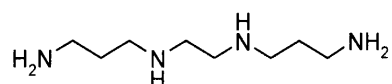
【化 2 2】



40

を生じさせ、それを

【化 2 3】



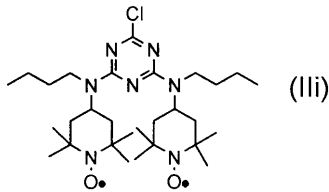
の N 4 - アミンと反応させて、式 (I I) で表される化合物を生じさせる工程；又は代わ

50

りに、

b 3 ) 式 ( I I i )

【化 2 4】



で表される化合物を化合物 1 0 0 又は 2 0 0、並びにヒドロペルオキシドと、金属触媒の存在下で反応させ、続いて化合物 ( I I h ) を生じさせるのに適切である水素化をし、さらに N 4 - アミンと反応させて式 ( I I ) で表される化合物を生じさせる工程、を含む方法である。

10

【 0 0 4 2】

中間体ニトロキシルエーテルの更なる反応は、既知の反応であり、有機化学の標準手順である。

【 0 0 4 3】

式 ( I ) 中の  $R_1$  がプロピル基であるとき、式 ( I ) で表される得られる化合物はチバ・スペシャルティ・ケミカルズ社のチヌビン ( T i n u v i n ) N O R 3 7 1 ( R T M ) 光安定剤である。

【 0 0 4 4】

式 ( I I ) で表される化合物はチバ・スペシャルティ・ケミカルズ社のフレイムスタブ ( F l a m e s t a b ) 1 1 6 ( R T M ) 難燃剤である。

20

【 0 0 4 5】

立体障害性ニトロキシラジカル出発材料は当技術分野で既知である；それら是对応する N - H 立体障害性アミンの適当な酸素供与体を用いた酸化によって、例えば、E . G . R o z a n t s e v ら ( S y n t h e s i s , 1 9 7 1 , 1 9 2 ) によって記載されるように、対応する N - H 立体障害性アミンの過酸化水素及びタングステン酸ナトリウムを用いる反応によって製造され得；或いは、米国特許第 4 , 6 9 1 , 0 1 5 号明細書に教示されるように第三ブチルヒドロペルオキシドとモリブデン ( I V ) を用いる反応によって製造され得、或いは、類似の方法で得られる。

30

【 0 0 4 6】

立体障害性ニトロキシラジカルの前駆体化合物 ( 立体障害性 N H 化合物 ) は本来既知のものであり、商業入手可能である。これら全ては、既知の方法で製造可能である。これら製造法は開示されており、例えば以下の通りである。

米国特許第 5 , 6 7 9 , 7 3 3 号明細書、米国特許第 3 , 6 4 0 , 9 2 8 号明細書、米国特許第 4 , 1 9 8 , 3 3 4 号明細書、米国特許第 5 , 2 0 4 , 4 7 3 号明細書、米国特許第 4 , 6 1 9 , 9 5 8 号明細書、米国特許第 4 , 1 1 0 , 3 0 6 号明細書、米国特許第 4 , 1 1 0 , 3 3 4 号明細書、米国特許第 4 , 6 8 9 , 4 1 6 号明細書、米国特許第 4 , 4 0 8 , 0 5 1 号明細書、旧ソビエト連邦特許第 7 6 8 , 1 7 5 号明細書 ( ダーウエント社 8 8 - 1 3 8 , 7 5 1 / 2 0 )、米国特許第 5 , 0 4 9 , 6 0 4 号明細書、米国特許第 4 , 7 6 9 , 4 5 7 号明細書、米国特許第 4 , 3 5 6 , 3 0 7 号明細書、米国特許第 4 , 6 1 9 , 9 5 6 号明細書、米国特許第 5 , 1 8 2 , 3 9 0 号明細書、英国特許第 2 , 2 6 9 , 8 1 9 号明細書、米国特許第 4 , 2 9 2 , 2 4 0 号明細書、米国特許第 5 , 0 2 6 , 8 4 9 号明細書、米国特許第 5 , 0 7 1 , 9 8 1 号明細書、米国特許第 4 , 5 4 7 , 5 3 8 号明細書、米国特許第 4 , 9 7 6 , 8 8 9 号明細書、米国特許第 4 , 0 8 6 , 2 0 4 号明細書、米国特許第 6 , 0 4 6 , 3 0 4 号明細書、米国特許第 4 , 3 3 1 , 5 8 6 号明細書、米国特許第 4 , 1 0 8 , 8 2 9 号明細書、米国特許第 5 , 0 5 1 , 4 5 8 号明細書、国際公開第 9 4 / 1 2 , 5 4 4 号パンフレット ( ダーウエント社 9 4 - 1 7 7 , 2 7 4 / 2 2 )、旧東ドイツ国特許第 2 6 2 , 4 3 9 号明細書 ( ダーウエント社 8 9 - 1 2 2 , 9 8 3 / 1 7 )、米国特許第 4 , 8 5 7 , 5 9 5 号明細書、米国特許第 4 , 5 2 9 , 7

40

50

60号明細書、米国特許第4,477,615号明細書、CAS登録番号136,504-96-6、米国特許第4,233,412号明細書、米国特許第4,340,534号明細書、国際公開第98/51,690号パンフレット及び欧州特許公開第1,803号明細書、特に米国特許第4,442,250号明細書又は米国特許第6,046,304号明細書。

【0047】

酸化は、米国特許第5,654,434号明細書に記載された4-ヒドロキシ-2,2,6,6-テトラメチルピペリジンの過酸化水素を用いた酸化と同様に実施され得る。別の適する酸化方法は、過酢酸を用いた国際公開第00/40550号パンフレットに記載されるものである。ニトロキシド(ニトロキシルラジカル)化学の網羅的な説明は、例えばL.B.Volodarsky, V.A.Reznikov, V.I.Ovcharenko: "Synthetic Chemistry of Stable Nitroxide", CRC Press, 1994に見出される。

10

【実施例】

【0048】

以下の実施例は本発明を説明する

【0049】

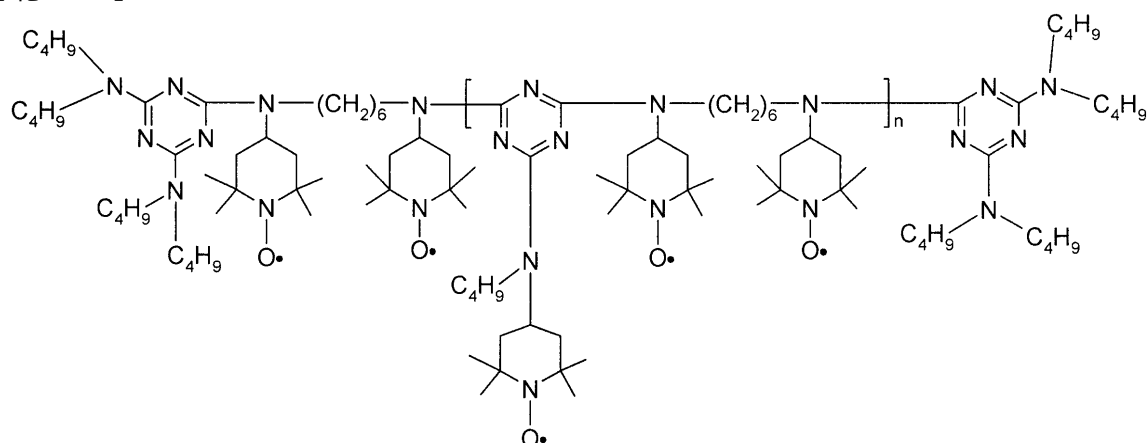
製造例

式(I)で表される化合物の製造

式(I)で表される化合物は、1-オキシル2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-オキソから出発するか或いは式

20

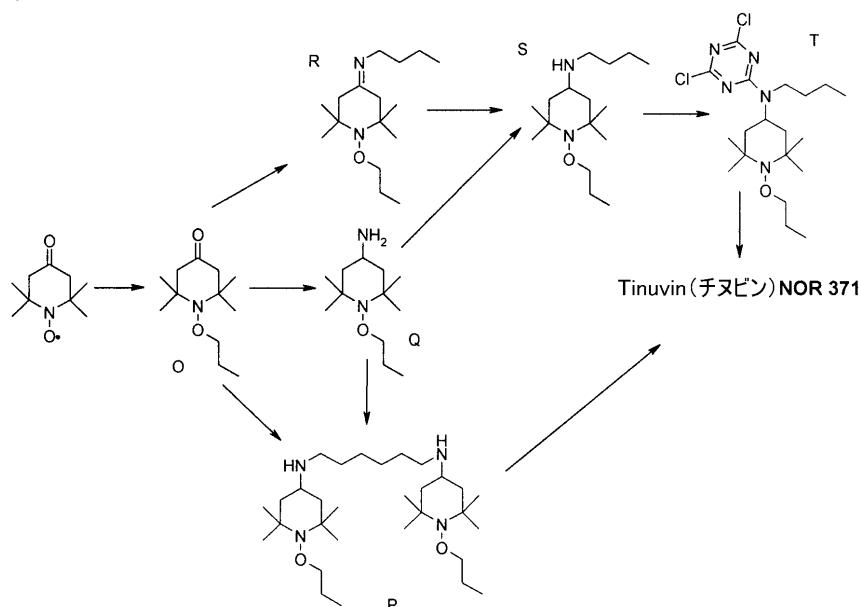
【化25】



30

で表される化合物から出発し、下記反応スキーム

## 【化 2 6】



10

20

に従って製造され、それはキマソープ (Chimassorb) 2020 (RTM) の酸化生成物である。キマソープ 2020 は欧州特許第 782994 号明細書に記載され、 $n$  が 1 乃至 10 の数の混合物であり、 $M_n$  (GPC による) が約 3000 であり、 $M_w / M_n$  が概して 1.2 である。

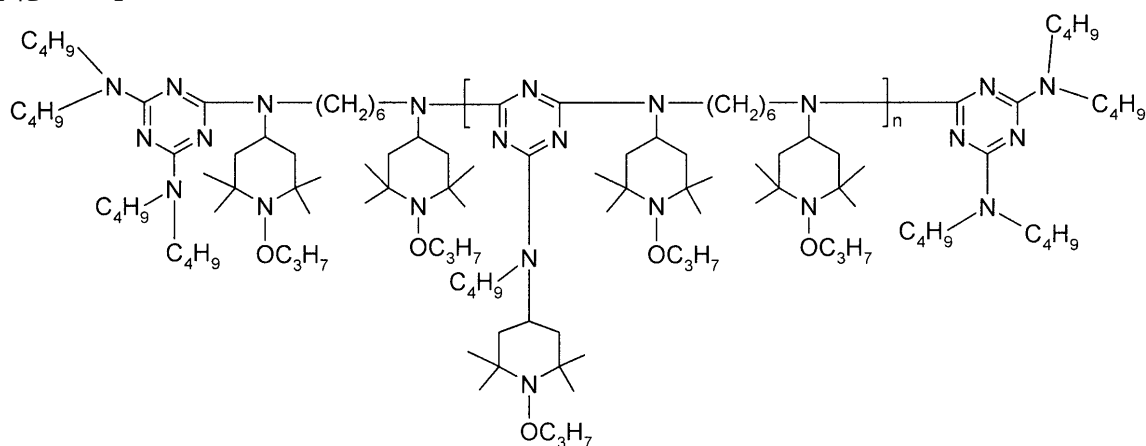
1 L のジャケット反応容器において、100 g のキマソープ 2020 (チバ・スペシャルティ・ケミカルズ社の市販品) を 400 g のトルエンへ加えた。製品を溶解時に、150 g の無水  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  を加えた。混合物の温度を 25 にし、230 g の 35% 過酢酸溶液を 5 時間かけて加え、温度を 20 乃至 30 に保った。添加終了後、混合物を 25 で 1.5 時間攪拌し、その後、35 に加熱し、500 g の水を加えた。混合物を 70 に加熱し、この温度で 55 分間攪拌した。混合物を 2 相に分離し、水相を分けた。共沸蒸留によって有機相から水を除去し、490 g の赤い溶液を得た。

## 【0050】

式

30

## 【化 2 7】



40

(チヌビン(Tinuvin)NOR 371 (RTM), CAS 565450-39-7)

で表される化合物の製造法

上記の得られた溶液を 15 に冷却し、126 g の 83% 酢酸溶液、80 g の 30%  $\text{H}_2\text{O}_2$  水溶液及び 67 g のブタノールを加えた。2.4 g の  $\text{CuCl}$  を 15 で加えた。得られた混合物を 15 で 10 時間、その後 38 で 2 時間攪拌した。攪拌を停止し、2 相に分離した。15% の EDTA 水溶液を加え、得られた混合物を 30 - 35 で 15 分間

50

撈拌した。より下相の青緑色の水相を分離し、有機相を続いて炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。混合物を15分間撈拌し、相分離後、水を有機相から共沸的に除去した。溶媒を真空下で蒸留によって除去し、116gの淡黄色形状を得た。

【0051】

チヌビンNOR371(RTM)の別の合成法 - 例A

t-ブタノール中の100gのキマソープ2020(RTM)(チバ・スペシャルティ・ケミカルズ社の市販品)を、120gの50%過酸化水素と、3gの炭酸ナトリウム10水和物の存在下で反応させ、75での約7-9時間の反応後、キマソープ2020-ニトロキシルを得た。パッチを硫酸ナトリウム溶液で処理し、未反応の過酸化水素を破壊し、その後水相を分離した。パッチのpHを微量の水酢酸で7にした。更なる140gのt-ブタノールを加え、その後100gのブチルアルデヒド及び0.2gのCu(I)Clを加えた。

過酸化水素(120g)を、反応温度を35に維持しながら投入した。パッチを反応が完了するまで35に保った。硫酸ナトリウムと水酸化ナトリウムの混合溶液を加えた。t-ブタノール/水を不完全真空(15-20mmHg)下で除去し、t-ブタノールをヘキサンで置換した。60で30分の撈拌後、水相を分離した。パッチのpHを微量の酸で7に調整した。EDTA洗浄を実施し、生成物を温水ストリッピングで単離し、一定重量までオープン中80で乾燥させた。収量：117g；黄色粉末。

【0052】

チヌビンNOR371(RTM)の別の合成法 - 例B

ステンレス製のオートクレーブにおいて、t-ブタノール中の50gのキマソープ2020(RTM)(チバ・スペシャルティ・ケミカルズ社の市販品)に対して70gの50%の過酸化水素を添加した。オートクレーブを2barの二酸化炭素でに加圧し、ゆっくりと58に加熱した。反応混合物を12時間撈拌してキマソープ2020-ニトロキシルを得た。反応混合物を100gにt-ブタノールを加え、55gのブチルアルデヒド及び0.2gのCu(I)Clを加えた。過酸化水素(65g)を、反応温度を35に維持しながら投入した。パッチを反応が完了するまで35に保った。250mlの10%炭酸ナトリウム水溶液をゆっくりと加え、混合物を70で2.5時間撈拌した。水相を分離した。t-ブタノール/水を不完全真空(15-20mmHg)下で除去し、t-ブタノールをトルエンで置換した。パッチのpHを少量の酸で7に調整した。EDTA洗浄を実施し、生成物を温水ストリッピングで単離し、一定重量までオープン中80で乾燥させた。収量：51g、褐色形状。

【0053】

キマソープ2020-ニトロキシルからのチヌビンNOR371を製造する別の方法 - 例C

キマソープ2020-ニトロキシル(5g)をブタノール(20ml)に60で溶解した。塩化ナトリウム(1.36g)の水溶液(25ml)を加え、続いてブタノール(9ml)を加えた。エマルジョンを60で撈拌し、30%の過酸化水素(7ml)を30分間滴下して加えた。混合物をゆっくり90に加熱し、90で4-8時間撈拌した。

後処理：水相を分離し、廃棄した。有機相を水(50ml)で抽出し、その後メタノール(300ml)に滴下して加えた。水(50ml)を撈拌しながら加え、pH値を炭酸ナトリウム水溶液を加えることによって8-9に調整した。沈殿をろ過し、数回水で洗浄し、その後60にて一晚真空乾燥した。収量：4.64g(77%)、オフホワイト粉末。

【0054】

チヌビン371を製造するための別の方法 - 例D

キマソープ2020(チバ・スペシャルティ・ケミカルズ社の市販品)(10g)をt-ブタノール(13.2ml)に78で溶解した。45に冷却後、34mgのタンゲステン酸ナトリウム二水和物の水溶液(2ml)を加えた。50%の過酸化水素水(16

． 8 m l ) を 4 5 で滴下して加えた。混合物を 4 5 で 1 8 時間撹拌した。

塩化ナトリウム ( 2 . 7 2 g ) を水 ( 1 3 . 2 m l ) に溶解し、反応混合物に加え、続いてブタノール ( 1 8 . 2 m l ) を加えた。3 0 % の過酸化水素水 ( 1 4 . 3 m l ) を 5 3 で滴下して加えた。混合物を 7 8 - 8 2 で 5 時間撹拌した。

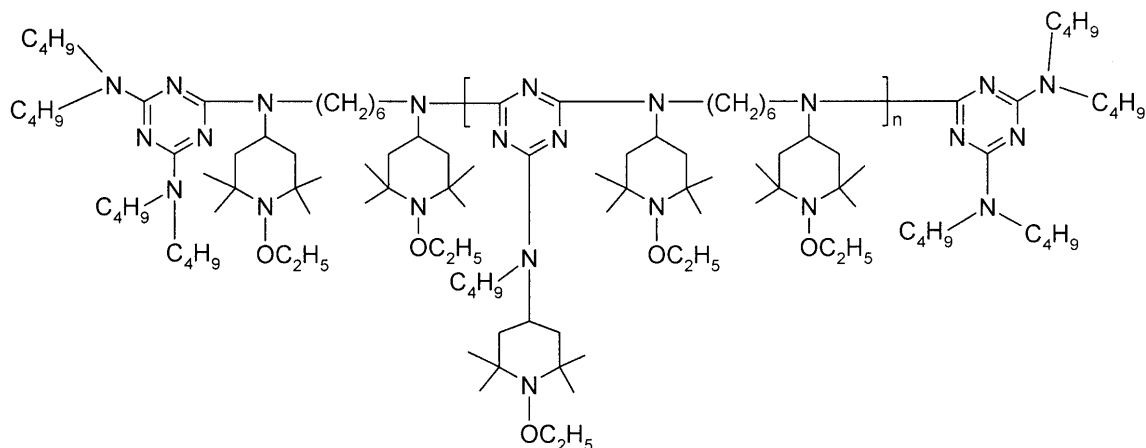
後処理：水相を分離し廃棄した。残った有機相をメタノール ( 2 0 0 m l ) に滴下して加えた。p H を炭酸ナトリウム水溶液で 8 - 9 に調整した。混合物を 2 5 で 1 時間撹拌し、沈殿をろ過し、数回水で洗浄し、6 0 にて一晩真空乾燥した。収量：1 1 . 4 3 g ( 9 5 % ) 、オフホワイト粉末。

【 0 0 5 5 】

式

10

【化 2 8 】



20

で表される化合物の製造方法

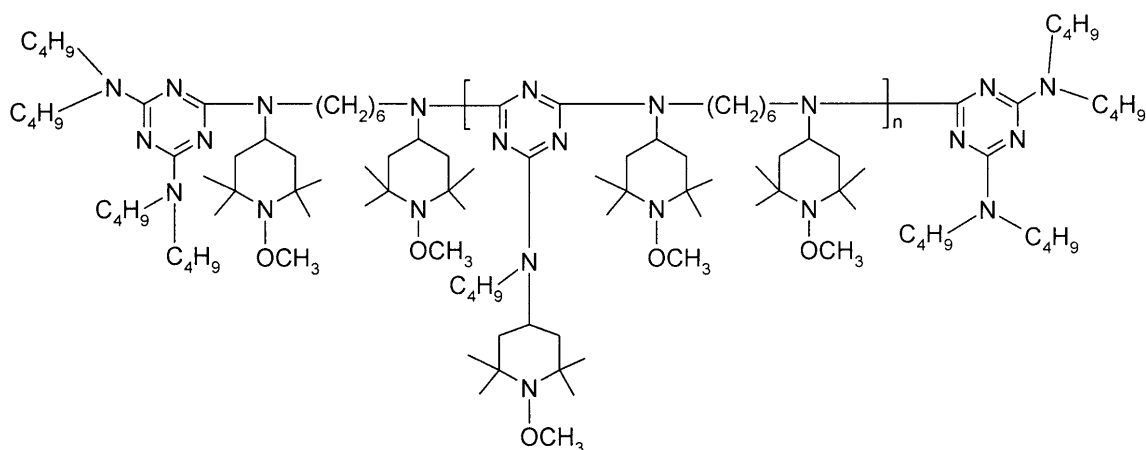
トルエン 1 5 0 m l 中の 4 8 . 3 g のキマソープ 2 0 2 0 - ニトロキシル溶液に、1 0 g の酢酸、8 g の 3 0 %  $H_2O_2$  水溶液及び 6 . 8 g のプロピオンアルデヒドを加えた。0 . 2 g の  $CuCl$  を室温に加えた。得られた混合物を 3 5 で 1 0 時間撹拌し；別の 4 g の 3 0 %  $H_2O_2$  溶液を加え、そして 4 8 で 4 時間撹拌を続けた。撹拌を停止し、二相を分離した。1 5 % の E D T A 水溶液を加え、得られた混合物を 3 0 - 3 5 で 1 5 分間撹拌した。より下相の青緑色の水相を分離し、有機相を続いて炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。混合物を 1 5 分間撹拌し、その後相分離し、水を共沸的に有機相から除去した。溶媒を真空下で蒸留によって除去し、9 . 8 g の淡黄色形状を得た。エトキシ基の存在を N M R で証明した。

30

【 0 0 5 6 】

式

【化 2 9 】



40

で表される化合物の製造方法

キマソープ 2 0 2 0 - ニトロキシル ( 5 g ) を 6 0 でブタノール ( 2 0 m l ) に溶解

50

した。塩化ナトリウム ( 1 . 3 6 g ) の水溶液 ( 2 5 m l ) を加え、続いてアセトアルデヒド ( 1 0 m l ) を加えた。エマルジョンを 6 0 で攪拌し、3 0 % の過酸化水素 ( 7 m l ) を 3 0 分間滴下して加えた。混合物をゆっくりと 9 0 に加熱し、9 0 で 7 時間攪拌した。

後処理：水相を分離し廃棄した。有機相を水 ( 5 0 m l ) で抽出し、続いてメタノール ( 3 0 0 m l ) に滴下して加えた。水 ( 5 0 m l ) を攪拌しながら加え、p H を炭酸ナトリウム水溶液で 8 - 9 に調整した。沈殿物をろ過し、数回水で洗浄し、6 0 にて一晩真空乾燥した。収量：4 . 3 5 g ( 6 9 % )、オフホワイト粉末。

【 0 0 5 7 】

1 - オキシ - 2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチル - ピペリジン - 4 - オンからの出発

1 - プロボキシ - 2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチル - ピペリジン、化合物 O ( 記号は上記スキームを言及する )

7 6 . 5 g ( 4 4 6 m m o l ) のトリアセトンアミン - N - オキシを 3 5 0 m l のエタノール及び 2 0 m l の水に溶解した。4 3 g のブタノール、1 . 5 g の酢酸及び 0 . 6 5 g の C u C l を室温に加えた。5 7 m l の 3 0 % 過酸化水素水を 2 時間かけて投与し、反応温度を 2 5 - 3 0 に保った。6 時間後、別の 1 5 m l の過酸化水素水を加えた。2 4 時間後、緑色溶液を 3 0 0 m l の第三ブチルメチルエーテルで希釈し、2 相を分離した。有機相を 1 0 % のアスコルビン酸溶液、水、希炭酸ナトリウム溶液、希塩化ナトリウム溶液、そして飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、最終的に真空下で蒸発させて完全に乾燥させ、9 1 g の青色オイルを得た。生成物を蒸留によって ( 沸点 7 5 - 8 0 、 0 . 1 m b a r ) 精製し、7 8 . 1 g ( 8 2 % ) の生成物を得た。

NMR-data:  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ), ( ppm): 0.95 (t, 3H), 1.14 (s, 6H), 1.28 (s, 6H), 1.55 (m, 2H), 2.33 (d, 2H), 2.54 (d, 2H), 3.81 (t, 2H).

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ), ( ppm): 10.9, 21.8, 22.5, 32.5, 53.3, 62.9, 78.4.

【 0 0 5 8 】

ブチル - [ 1 - ( プロボキシ ) - 2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチル - ピペリジン - 4 - イリデン ] - アミン、化合物 R

1 8 . 7 g g ( 8 1 . 5 m m o l ) の化合物 O を 1 0 0 m l のメタノールに溶解し、7 . 0 g の n - ブチルアミン及び 1 0 g の硫酸ナトリウムを加えた。混合物を、1 3 C - N M R スペクトロスコピーが出発物質の消失を示すまで、室温で攪拌した。反応混合物のろ過及び有機相の蒸発により、2 1 . 4 g の純生成物を得た ( 9 8 % ) ; オイル。

NMR data:  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ), ( ppm): 0.93 (2t, 6H), 1.04 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.35 (m, 2H), 1.49-1.61 (m, 4H), 2.0 (d, 1H), 2.20 (m, 1H), 2.41 (d, 1H), 2.58 (m, 1H), 3.37 (m, 2H), 3.75 (m, 2H).

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ), ( ppm): 10.9, 14.0, 20.7, 21.9, 32.4, 33.1, 40.9, 50.5, 51.1, 61.8, 62.2, 78.4, 167.8.

【 0 0 5 9 】

ブチル - ( 1 - プロボキシ - 2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチル - ピペリジン - 4 - イル ) - アミン、化合物 S

ステンレス製のオートクレーブ中、チャコール上 1 0 % のパラジウム 0 . 5 g を、2 1 . 4 g ( 7 9 . 7 m m o l ) の化合物 R の 1 0 0 m l メタノール溶液に加えた。オートクレーブを 5 b a r の水素で加圧し、6 0 - 7 5 で 2 0 時間攪拌した。反応混合物をセライトでろ過し、真空中でメタノールを除去し、2 1 . 1 g ( 9 6 % ) の黄色がかった固体を得た。

NMR data:  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ), ( ppm): 0.93 (m, 6H), 1.17 (s, 6H), 1.19 (s, 6H), 1.2-1.31 (m, 2H), 1.32-1.37 (m, 2H), 1.41-1.47 (m, 2H), 1.51-1.56 (m, 2H), 1.71-1.74 (m, 2H), 2.59 (t, 2H), 2.73-2.78 (m, 1H), 3.69 (t, 2H).

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ), ( ppm): 11.0, 14.0, 20.6, 21.0, 21.8, 32.8, 33.3, 46.8, 48.2, 59.8, 78.4.

## 【 0 0 6 0 】

同様に、1 - プロポキシ - 2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチル - ピペリジン - 4 - イル - アミン、化合物 Q は、7 M のアンモニアのメタノール溶液を用い、続いて水素化によって製造可能である。

NMR data:  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ), ( ppm): 10.9, 20.9, 21.9, 33.1, 33.2, 42.1, 49.8, 59.7, 59.8, 78.3.

## 【 0 0 6 1 】

この化合物は、ブチル - ( 1 - プロポキシ - 2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチル - ピペリジン - 4 - イル ) - アミン、化合物 S、又は、N , N' - ビス - ( 2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチル - 1 - プロポキシ - ピペリジン - 4 - イル ) - ヘキサン - 1 , 6 - ジアミン、化合物 P に、既知の方法 (例えば、還元的アミノ化又は臭化 / 塩化ブチルを用いたアルキル化) によって変換され得る。

10

## 【 0 0 6 2 】

N , N' - ビス - ( 2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチル - 1 - プロポキシ - ピペリジン - 4 - イル ) - ヘキサン - 1 , 6 - ジアミン、化合物 P

32.5 g ( 0.15 mol ) の化合物 O、9.3 g ( 0.55 当量 ) の 1 , 6 - ジアミノヘキサン、220 ml のメタノール及び 0.75 g の 10 % Pd / C の混合物を、70、25 bar で一晩水素化した。反応混合物をろ過し、揮発性物質を蒸発させて 38.8 g ( 100 % ) のやや茶色の粘性オイルを得た。

NMR data:  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ), ( ppm): 0.95 (t, 6H), 1.15 (s, 12H), 1.18 (s, 12H), 1.20-1.26 (m, 4H), 1.34-1.36 (br m, 4H), 1.46-1.49 (m, 4H), 1.51-1.58 (m, 4H), 1.72-1.75 (m, 4H), 2.60 (t, 4H), 2.75-2.80 (m, 2H), 3.71 (t, 4H).

20

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ), ( ppm): 11.0, 21.0, 22.0, 27.4, 30.6, 33.2, 46.6, 47.0, 48.1, 59.7, 78.5.

## 【 0 0 6 3 】

ブチル - ( 4 , 6 - ジクロロ - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - イル ) - ( 2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチル - 1 - プロポキシ - ピペリジン - 4 - イル ) - アミン、化合物 S

24 g ( 0.13 mol ) の塩化シアヌルの 125 ml キシレン溶液に、35.2 g ( 0.13 mol ) の化合物 R を 5 - 10 でゆっくりと加えた。混合物を 40 まで温め、続いて 29 g ( 0.145 mol ) の NaOH ( 20 % 水溶液 ) を加えた。40 で 2.5 時間攪拌後、試料を出し、分析した。GLC は > 98 % の転換を示した。構造を NMR によって確認した。

30

## 【 0 0 6 4 】

化合物 S 及び P を用いたチヌビン NOR 371 ( RTM ) の製造

前試料の継続：

水相を分離し、有機相を 70 に加熱し、続いて 33.2 g ( 0.065 mol ) の化合物 P 及び 33 g の水をゆっくりと加えた。20 g ( 0.15 mol ) の 30 % 水酸化ナトリウム水溶液の添加後、混合物を 80 で 2 時間攪拌した。構造を NMR によって確認した。温水相を分離した。有機相を 25 に冷却し、オートクレーブに移した。66.4 g ( 0.13 mol ) の化合物 P 及び 28.6 g ( 0.143 mol ) の NaOH ( 20 % 水溶液 ) を加えた後、オートクレーブを密封し、175 に加熱し、4 時間そのままにした。25 に冷却後、オートクレーブを開放し、水相を ( 80 にて ) 分離した。構造を NMR によって確認した。Mn / Mw ( GPC ) 1700 / 3300 - 1900 / 3800。残留化合物 P の量 約 6 % ( 領域 % )。

40

さらに 2 - クロロ - 4 , 6 - ビス ( ジブチルアミノ ) - s - トリアジンとの反応で、チヌビン NOR 371 ( RTM ) を得た。

## 【 0 0 6 5 】

式 ( II ) で表される化合物の製造

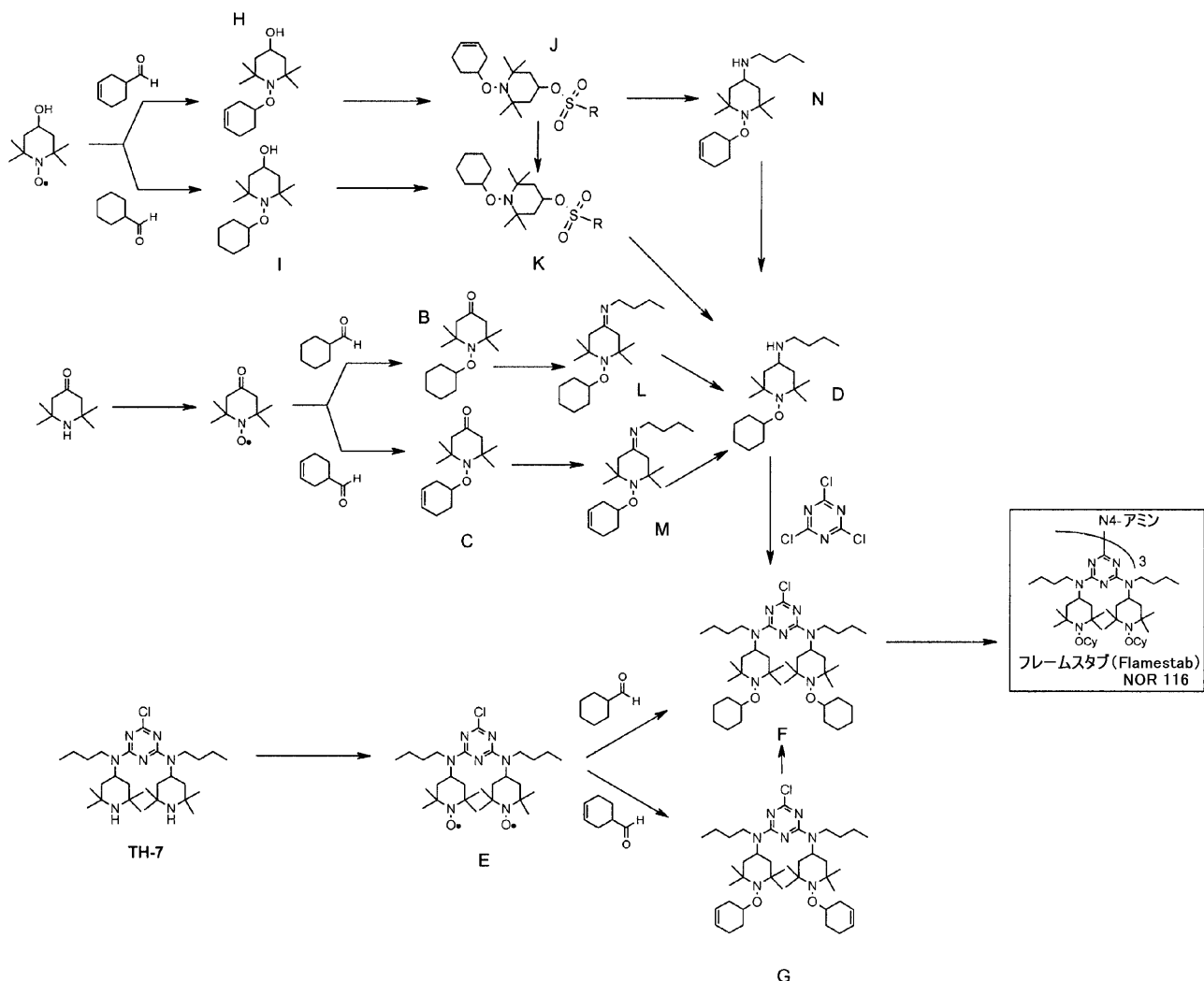
式 ( II ) で表される化合物は、トリアセトンアミンから出発して下記反応スキームに従って調製され、対応する 4 - ヒドロキシ - 2 , 2' , 6 , 6' - テトラメチルピペリジ

50



ン - 1 - オキシルを形成する。代替法は、以下に概略が説明されるように、出発物質として化合物 TH - 7 を使用することである。

【化 30】



【 0 0 6 6 】

トリアセトンアミン - N - オキシル

50.0 g (0.322 mol) のトリアセトンアミン、3.94 g (0.01 mol) のタングステン酸ナトリウム二水和物及び250 ml の水の攪拌混合物に、5 で1時間で71.4 g (0.63 mol) の30%過酸化水素水を加えた。オレンジ色の混合物を25 に加温し、攪拌を21時間続けた。続いて炭酸カリウムを相分離が起こるまで加え、トリアセトンアミン - N - オキシルを全量で150 ml の第三ブチルメチルエーテルで3回抽出した。有機溶媒を真空中で完全に除去し、51.5 g (94%) の生成物を得た。

【 0 0 6 7 】

1 - シクロヘキシ - 3 - エニルオキシ - 2, 2, 6, 6 - テトラメチル - ピペリジン - 4 - オン、化合物 C ( 記号は上記スキームを言及する )

6.8 g (39.9 mmol) のトリアセトンアミン - N - オキシルをエタノールと水の2 : 1 混合物に溶解した。4.5 g の1, 2, 3, 6 - テトラヒドロベンズアルデヒドを加え、続いて5.7 g の30%過酸化水素水及び54 mg の塩化銅 (II) を加えた。混合物を25 - 35 で24時間攪拌した。12時間後、3.8 g の別のH<sub>2</sub>O<sub>2</sub>を加えた。緑色の反応混合物を80 ml の第三ブチルメチルエーテルで希釈し、続いて20 ml の0.1 N NaOH、水及び飽和塩化ナトリウム水溶液で2回、洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、最終的に真空下で蒸発させて完全に乾燥させ、7.22 g の生成物 (72%) を得た；固体；GC 純度 > 95. %

NMR data:  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ), (ppm): 1.21 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.55 (m, 1H), 2.03-2.31 (m, 6H), 2.41 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 4.03 (m, 1H), 5.60 (m, 2H).

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ), (ppm): 23.0 (2C), 25.0, 28.6, 31.5, 34.1 (2C), 53.5, 79.1, 124.5, 126.8, 208.6.

【 0 0 6 8 】

1 - シクロヘキシルオキシ - 2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチル - ピペリジン - 4 - オン、化合物 B は、シクロヘキサンカルボキシアリドを用いて同様に製造され得る。収率 6 4 % ; 固体。

NMR data:  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ), (ppm): 22.9, 23.3, 25.0, 25.8, 32.4, 32.7, 34.0, 53.4, 62.9, 82.5, 208.8.

10

【 0 0 6 9 】

ブチル - [ 1 - ( シクロヘキシル - 3 - エニルオキシ ) - 2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチル - ピペリジン - 4 - イリデン ] - アミン、化合物 M

2 . 5 g ( 9 . 9 m o l ) の化合物 C を 1 5 m l のメタノールに溶解し、0 . 7 8 g の n - ブチルアミン及び 2 g の硫酸ナトリウムを加えた。混合物を、 $^{13}\text{C}$ -NMR スペクトロスコーピーが発見材料の消失を示すまで、室温で撹拌した。反応混合物のろ過及び有機溶媒の蒸発により、3 . 0 g の純生成物 ( 9 9 % ) を得た ; オイル。

NMR data:  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ), (ppm): 0.94 (t, 3H), 1.03-1.71 (m, 16H), 2.01-2.29 (m, 6H), 2.41 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 4.00 (m, 1H), 5.59 (m, 2H).

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ), (ppm): 14.0, 20.7, 20.8, 21.3, 25.0, 26.2, 27.1, 28.7, 31.7, 41.3, 50.7, 51.8, 61.8, 62.3, 78.8, 125.0, 126.8, 167.4.

20

【 0 0 7 0 】

同様に、ブチル - ( 1 - シクロヘキシルオキシ - 2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチル - ピペリジン - 4 - イリデン ) - アミン、化合物 L を、化合物 B から出発して調製した。

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ), (ppm): 14.0, 20.7, 23.8, 25.8, 29.7, 33.1, 41.4, 50.5, 51.4, 61.8, 62.2, 82.0, 168.3.

【 0 0 7 1 】

ブチル - ( 1 - シクロヘキシルオキシ - 2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチル - ピペリジン - 4 - イル ) - アミン、化合物 D

4 0 0 m l のステンレス製オートクレーブ中、2 . 0 g のチャコール上 1 0 % パラジウムを、3 0 g ( 9 8 m m o l ) の化合物 M の 2 0 0 m l のメタノール溶液に加えた。オートクレーブを 5 b a r の水素で加圧し、6 0 で 2 . 5 時間撹拌した。反応混合物をセライトでろ過し、メタノールを真空中で除去した。得られた油状物質を、カラムクロマトグラフィー ( ヘキサン / アセトン 4 : 1 ; 0 . 5 % トリエチルアミン ) につけ、2 8 . 1 g ( 9 4 % ) の純生成物を得た ; 白色固体。

30

NMR data:  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ), (ppm): 0.91 (t, 3H), 1.10-1.28 (m, 20H), 1.34 (m, 2H), 1.47 (m, 2H), 1.53 (m, 1H), 1.73 (m, 4H), 2.06 (s, 1H), 2.61 (m, 2H), 2.75 (m, 1H), 3.59 (m, 1H).

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ), (ppm): 14.0, 20.5, 20.8, 21.3, 25.0, 26.1, 32.8, 33.7, 35.0, 46.7, 47.2, 48.2, 59.8, 81.9.

40

【 0 0 7 2 】

同一の生成物を、ブチル - ( 1 - シクロヘキシルオキシ - 2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチル - ピペリジン - 4 - イリデン ) - アミン、化合物 L から出発して同様に製造し得た。収率 9 8 % ; 白色固体。

【 0 0 7 3 】

2 , 4 - ビス [ ( 1 - シクロヘキシルオキシ - 2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチル - ピペリジン - 4 - イル ) ブチルアミノ ] - 6 - クロロ - s - トリアジン、化合物 F

5 . 0 g ( 1 6 . 1 m m o l ) のブチル - ( 1 - シクロヘキシルオキシ - 2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチル - ピペリジン - 4 - イル ) - アミンを、1 . 4 9 g の塩化シアヌル及び 3 5 m l のキシレンの混合物に 4 0 で加えた。水酸化ナトリウムを加えて、反応が完了

50

するまで混合物を 70 で攪拌した。混合物を冷却し、水を加えた。有機相を 1 N の HCl 及び水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、有機相を真空中で除去した。

収率：5.9 g (定量)；白色形状。

NMR data:  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ), ( $\text{ppm}$ ): 0.94 (m, 6H), 1.15-1.40 (m, 39H), 1.49-1.61 (m, 10H), 1.62-1.82 (m, 8H), 2.05 (m, 4H), 3.32 (m, 4H), 3.61 (m, 2H), 5.00 (m, 2H).

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ), ( $\text{ppm}$ ): 13.9, 14.0, 20.3, 20.5, 20.6, 20.8, 25.1, 25.9, 31.8, 31.9, 32.9, 34.6, 42.3, 42.5, 43.0, 43.5, 46.0, 46.1, 46.3, 60.2, 60.3, 81.9, 82.0, 164.6, 164.8, 168.9.

【0074】

2, 4 - ビス - [ ( 1 - オキシ - 2, 2, 6, 6 - テトラメチル - ピペリジン - 4 - イル ) ブチルアミノ ] - 6 - クロロ - s - トリアジン、化合物 E

25 g の N, N' - ジブチル - 6 - クロロ N, N' - ビス - ( 2, 2, 6, 6 - テトラメチル - ピペリジン - 4 - イル ) - [ 1, 3, 5 ] トリアジン - 2, 4 - ジアミンを、70 ml のトルエンに溶解した。混合物を 10 に冷却し、24.8 g (2.8 当量) の 40% 過酢酸を 3 時間かけて加えた。混合物を 30 で一晩攪拌した。混合物を 100 ml のトルエンで希釈し、飽和炭酸ナトリウム水溶液及び飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥後、有機溶媒を真空中で除去し、静置により赤色固体に変化する赤色の油状の残留物を得た。収率 12.6 g (48%)。

【0075】

2, 4 - ビス [ ( 1 - シクロヘキシルオキシ - 2, 2, 6, 6 - テトラメチル - ピペリジン - 4 - イル ) ブチルアミノ ] - 6 - クロロ - s - トリアジン、化合物 F

6.0 g (10.6 mmol) の 2, 4 - ビス [ ( 1 - オキシ - 2, 2, 6, 6 - テトラメチル - ピペリジン - 4 - イル ) ブチルアミノ ] - 6 - クロロ - s - トリアジンを 30 ml のトルエン、30 ml の t - BuOH 及び 2 ml の酢酸に溶解した。2.4 g のシクロヘキサンカルボキシアリド (2 当量) と 37 mg の CuCl を加えた。5.0 g (4 当量) の 30%  $\text{H}_2\text{O}_2$  水溶液を 1.5 時間かけて加えた。混合物を 40 で一晩攪拌した。

混合物を 100 ml の TBME で希釈し、20% の硫酸ナトリウム溶液、飽和炭酸ナトリウム溶液、水及び飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥後、有機溶媒を真空中で除去した。残留物をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル 9:1) にかき、3.3 g (42%) の生成物を得た；白色形状。

NMR data:  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ), ( $\text{ppm}$ ): 0.94 (m, 6H), 1.15-1.40 (m, 39H), 1.49-1.61 (m, 10H), 1.62-1.82 (m, 8H), 2.05 (m, 4H), 3.32 (m, 4H), 3.61 (m, 2H), 5.00 (m, 2H).

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ), ( $\text{ppm}$ ): 13.9, 14.0, 20.3, 20.5, 20.6, 20.8, 25.1, 25.9, 31.8, 31.9, 32.9, 34.6, 42.3, 42.5, 43.0, 43.5, 46.0, 46.1, 46.3, 60.2, 60.3, 81.9, 82.0, 164.6, 164.8, 168.9.

【0076】

同様に、2, 4 - ビス - [ ( 1 - シクロヘキシ - 3 - エニルオキシ - 2, 2, 6, 6 - テトラメチル - ピペリジン - 4 - イル ) ブチルアミノ ] - 6 - クロロ - s - トリアジン、化合物 G を、1, 2, 3, 6 - テトラヒドロベンズアルデヒドを用いて調製し得た。収率：30%；白色ワックス状固体。

NMR data:  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ), ( $\text{ppm}$ ): 0.8-1.0 (m, 6H), 1.11-1.34 (m, 32H), 1.42-1.80 (m, 10H), 1.96-2.23 (m, 8H), 2.43 (m, 2H), 3.32 (m, 4H), 3.60 (m, 1H), 3.92 (m, 2H), 4.99 (m, 2H), 5.58 (m, 4H).

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ), ( $\text{ppm}$ ): 13.9, 14.0, 14.1, 20.0 (div.), 20.9, 21.0, 25.0, 29.0, 32.0 (div.), 33.1, 33.2, 34.6, 42.0, 42.5, 43.0, 46.0, 46.1, 46.3, 60.0, 65.4, 78.8, 78.9, 125.0, 126.7, 164.1, 164.5, 168.4.

【0077】

10

20

30

40

50

トルエン中、2, 4 - [ ( 1 - シクロヘキシ - 3 - エニルオキシ - 2, 2, 6, 6 - テトラメチル - ピペリジン - 4 - イル ) ブチルアミノ ] - 6 - クロロ - s - トリアジン、化合物 G の水素化 ( 10 % Pd / C、5 bar H<sub>2</sub>、60 ) により、2, 4 - ビス - [ [ 1 - シクロヘキシルオキシ - 2, 2, 6, 6 - テトラメチル - ピペリジン - 4 - イル ] ブチルアミノ ] - 6 - クロロ - s - トリアジン、化合物 F を得た。収率：97 %；白色形状。

#### 【 0 0 7 8 】

1 - シクロヘキシルオキシ - 2, 2, 6, 6 - テトラメチル - ピペリジン - 4 - オール、化合物 I

1.0 g ( 5.8 mmol ) の 1 - オキシ - 2, 2, 6, 6 - テトラメチル - ピペリジン - 4 - オール ( プロスタブ ( Prostab ) 5198 )、チバ・スペシャルティ・ケミカルズ社の市販品) を、5 のエタノール / 水 ( 1 : 1 ) 及び 2 ml のシクロヘキサンカルボキシアルデヒドに溶解し、続いて 5 ml の 30 % 過酸化水素水を加えた。室温で、25 mg の CuCl を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌し、緑色になった溶液を得た。30 ml の第三ブチルメチルエーテルを加え、二相を分離した。有機相を 10 % のアスコルビン酸溶液、水、希炭酸ナトリウム溶液、希塩化ナトリウム溶液及び飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥させ、最終的に真空下で蒸発させて完全に乾燥させた。生成物をカラムクロマトグラフィー ( ヘキサン / アセトン 13 : 1 ) で精製し、1.05 g ( 70 % ) の生成物を得た；白色固体。

NMR: <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>), ( ppm): 1.13 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.1-1.3 (m, 8H), 1.50 (m, 6H), 1.70 (m, 4H), 2.05 (m, 2H), 3.61 (m, 1H), 3.96 (m, 1H).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>), ( ppm): 21.2, 25.0, 25.9, 32.8, 34.5, 48.8, 60.0, 63.4, 81.9.

#### 【 0 0 7 9 】

同様に、1, 2, 3, 6 - テトラヒドロベンズアルデヒドを用いて、1 - シクロヘキシ - 3 - エニルオキシ - 2, 2, 6, 6 - テトラメチル - ピペリジン - 4 - オールを製造した。収率：78 %；白色固体。

NMR data: <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>), ( ppm): 1.16 (s, 6H), 1.22 (s, 6H), 1.49 (m, 2H), 1.83 (m, 2H), 2.04-2.28 (m, 4H), 2.41 (d, 1H), 2.58 (m, 1H), 3.98 (m, 2H), 5.91 (m, 2H).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>), ( ppm): 21.3, 25.1, 28.8, 32.0, 34.5, 48.2, 60.2, 63.4, 78.8, 125.0, 126.7.

#### 【 0 0 8 0 】

1 - シクロヘキシルオキシ - 2, 2, 6, 6 - テトラメチル - ピペリジン - 4 - イル - トルエン - 4 - スルホン酸エステル、化合物 K

3 g ( 11.8 mmol ) の化合物 I を 15 ml の塩化メチレンに溶解し、1.45 g のトリエチルアミン及び 2.3 g の p - トルエンスルホンクロリドを 0 で加えた。混合物を室温で 4 時間攪拌し、別の 1.2 g の p - トルエンスルホンクロリドを添加後、40 で 24 時間攪拌した。反応混合物を 50 ml の塩化メチレンで希釈し、有機相を水、1 N HCl、NaHCO<sub>3</sub> 溶液及び塩水 ( brine ) で十分に洗浄した。Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させた後、混合物をろ過し、溶媒を減圧下で蒸発させた。茶色の残留物をカラムクロマトグラフィー ( ヘキサン / アセトン 49 : 1 9 : 1 ) 法によって精製し、3.3 g ( 69 % ) の生成物を得た；白色固体。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>), ( ppm): 1.04 (s, 3H), 1.1-1.25 (m, 14H), 1.51 (m, 1H), 1.60-1.80 (m, 6H), 1.94 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 3.55 (m, 1H), 4.71 (m, 1H), 7.31 (d, 2H), 7.78 (d, 2H).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>), ( ppm): 20.9, 21.6, 25.2, 25.9, 33.1, 34.3, 45.4, 60.0, 75.7, 82.0, 127.6, 129.6, 134.2, 144.5.

#### 【 0 0 8 1 】

同様に、1 - シクロヘキシ - 3 - エニルオキシ - 2, 2, 6, 6 - テトラメチル - ピペリジン - 4 - オールを用いて、1 - シクロヘキシ - 3 - エニルオキシ - 2, 2, 6, 6 -

テトラメチル - ピペリジン - 4 - イル - トルエン - 4 - スルホン酸エステル、化合物 J を調製した。収率：63%；白色固体。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ), ( $\text{ppm}$ ): 1.05 (s, 3H), 1.13-1.25 (m, 12H), 1.53 (m, 1H), 1.69 (m, 6H), 2.09 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 3.59 (m, 1H), 5.37 (m, 2H), 7.35 (d, 2H), 7.76 (d, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ), ( $\text{ppm}$ ): 21.3, 23.8, 25.0, 25.9, 32.4, 32.8, 32.9, 32.9, 33.0, 58.2, 60.7, 76.0, 82.3, 119.9, 127.6, 129.2, 134.1, 136.5, 144.9.

#### 【0082】

この段階での水素化 ( $\text{MeOH}$ 、5%  $\text{Pd/C}$ 、5 bar  $\text{H}_2$ 、40 ) は、1 - シクロヘキシルオキシ - 2, 2, 6, 6 - テトラメチル - ピペリジン - 4 - イル - トルエン - 4 - スルホン酸エステル、化合物 K を導く。収率：94%；白色固体。

#### 【0083】

ブチル - (1 - シクロヘキシルオキシ - 2, 2, 6, 6 - テトラメチル - ピペリジン - 4 - イル) - アミン、化合物 D

0.5 g (1.22 mmol) の 1 - シクロヘキシルオキシ - 2, 2, 6, 6 - テトラメチル - ピペリジン - 4 - イル - トルエン - 4 - スルホン酸エステルを 3 ml の  $\text{DMSO}$  に溶解した。1.1 当量の N - ブチルアミンを加え、混合物を TLC 分析が出發物質の消失を完全に示すまで、70 で攪拌した。混合物を 15 ml の水で希釈し、塩化メチレンで抽出した。有機相を希炭酸ナトリウム溶液、希塩化ナトリウム溶液、及び飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、続いて、硫酸ナトリウムで乾燥させた。有機相を真空中で除去し、残った油状の残留物をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル 5 : 1、0.1% トリエチルアミン) に分けた。2つの主要な画分を単離した。収量：49 mg (13%)、化合物 D。

78 mg (27%) の 1 - シクロヘキシルオキシ - 2, 2, 6, 6 - テトラメチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - ピリジン

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ), ( $\text{ppm}$ ): 1.1 (m, 3H), 1.21 (m, 2H), 1.23 (s, 12H), 1.55 (m, 1H), 1.74 (m, 2H), 1.85 (m, 1H), 2.09 (m, 2H), 2.22 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 5.39 (m, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ), ( $\text{ppm}$ ): 21.3, 23.8, 25.0, 25.9, 32.4, 32.8, 32.9, 32.9, 33.0, 58.2, 60.7, 119.9, 136.6.

#### 【0084】

同様に、1 - シクロヘキシル - 3 - エニルオキシ - 2, 2, 6, 6 - テトラメチル - ピペリジン - 4 - イル - トルエン - 4 - スルホン酸から出發して、ブチル - (1 - シクロヘキシル - 3 - エニルオキシ - 2, 2, 6, 6 - テトラメチル - ピペリジン - 4 - イル) - アミン、化合物 N を調製した。収率：9%；白色固体。

この段階での水素化 ( $\text{MeOH}$ 、5%  $\text{Pd/C}$ 、5 bar  $\text{H}_2$ 、40 ) は、ブチル - (1 - シクロヘキシルオキシ - 2, 2, 6, 6 - テトラメチル - ピペリジン - 4 - イル) - アミン、化合物 D を導く。

#### 【0085】

フレイムスタブ (Flame stab) NOR 116

6 g (8.2 mmol) の化合物 F、0.47 g (2.7 mmol) の N, N' - ビス (3 - アミノプロピル) エチレンジアミン及び 1.7 g (8.5 mmol) の 20%  $\text{NaOH}$  水溶液の混合物をオートクレーブ中、125 で 18 時間加熱した。混合物を 25 に冷却し、ヘキサンで希釈し、水相を分離した。有機相を水及び飽和  $\text{NaCl}$  溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、ロータリーエバポレーターで濃縮した。粗製オイルを沸騰したメタノールにゆっくりと加え、白色沈殿物を得た。懸濁液を超音波で処理し、ろ過し、ろ過ケーキを乾燥させて白色粉末の生成物を得た。

#### 【0086】

生成物は、透過率及び残存銅含量の観点で、最新技術の物質と比較してより優れた品質を示した。

10

20

30

40

50

【表 1】

	透過率[%]		
	425nm	450nm	500nm
最新技術 (Flamestab (登録商標) NOR 116; CAS 登録番号 191680-81-6)	68	75	84
化合物 C,D,F から製造された Flamestab NOR 116	79	86	93

10

## 【0087】

残存銅量は、原子吸光分析法による測定で 0.1 ppm 未満であった。

## 【先行技術文献】

## 【特許文献】

## 【0088】

【特許文献 1】国際公開第 01/92228 号パンフレット

【特許文献 2】国際公開第 03/045919 号パンフレット

【特許文献 3】米国特許第 4,691,015 号明細書

【特許文献 4】米国特許第 5,679,733 号明細書

【特許文献 5】米国特許第 3,640,928 号明細書

20

【特許文献 6】米国特許第 4,198,334 号明細書

【特許文献 7】米国特許第 5,204,473 号明細書

【特許文献 8】米国特許第 4,619,958 号明細書

【特許文献 9】米国特許第 4,110,306 号明細書

【特許文献 10】米国特許第 4,110,334 号明細書

【特許文献 11】米国特許第 4,689,416 号明細書

【特許文献 12】米国特許第 4,408,051 号明細書

【特許文献 13】旧ソビエト連邦特許第 768,175 号明細書 (ダーウェント社 88 - 138, 751/20)

【特許文献 14】米国特許第 5,049,604 号明細書

30

【特許文献 15】米国特許第 4,769,457 号明細書

【特許文献 16】米国特許第 4,356,307 号明細書

【特許文献 17】米国特許第 4,619,956 号明細書

【特許文献 18】米国特許第 5,182,390 号明細書

【特許文献 19】英国特許第 2,269,819 号明細書

【特許文献 20】米国特許第 4,292,240 号明細書

【特許文献 31】米国特許第 5,026,849 号明細書

【特許文献 32】米国特許第 5,071,981 号明細書

【特許文献 33】米国特許第 4,547,538 号明細書

【特許文献 34】米国特許第 4,976,889 号明細書

40

【特許文献 35】米国特許第 4,086,204 号明細書

【特許文献 36】米国特許第 6,046,304 号明細書

【特許文献 37】米国特許第 4,331,586 号明細書

【特許文献 38】米国特許第 4,108,829 号明細書

【特許文献 39】米国特許第 5,051,458 号明細書

【特許文献 40】国際公開第 94/12,544 号パンフレット (ダーウェント社 94 - 177, 274/22)

【特許文献 41】旧東ドイツ国特許第 262,439 号明細書 (ダーウェント社 89 - 122, 983/17)

【特許文献 42】米国特許第 4,857,595 号明細書、

50

- 【特許文献43】米国特許第4,529,760号明細書、  
【特許文献44】米国特許第4,477,615号明細書、  
【特許文献45】米国特許第4,233,412号明細書、  
【特許文献46】米国特許第4,340,534号明細書、  
【特許文献47】国際公開第98/51,690号パンフレット  
【特許文献48】欧州特許公開第1,803号明細書  
【特許文献49】米国特許第4,442,250号明細書  
【特許文献50】米国特許第5,654,434号明細書  
【特許文献51】国際公開第00/40550号パンフレット

【非特許文献】

10

【0089】

【非特許文献1】T. Ren<sup>5</sup> (Bull. Chem. Soc. Jpn., 69, 2935-2941 (1996)) 及び Y. - C. Liu<sup>5</sup> (Chinese Journal of Chemistry, 14 (3), 252-258 (1996))

【非特許文献2】Chemical Industry Digest (2005), 18 (7), 49-62, Topics In Catalysis (2004), 29 (3-4), 145-161 又は Interfacial Catalysis (2003), 159-201

【非特許文献3】E. G. Rozantsev<sup>5</sup> (Synthesis, 1971, 192) に

20

【非特許文献4】L. B. Volodarsky, V. A. Reznikov, V. I. Ovcharenko.: "Synthetic Chemistry of Stable Nitroxide", CRC Press, 1994

## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/EP2007/056301

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> INV. C07D211/94 C07B43/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	PATRICIA CARLONI, ROBERTO VIANELLI, LUCEDIO GRECI: "Reactions of an indolinonic nitroxide with superoxide radical anion in the presence of alkylhalides. Unexpected formation of a reduced transport product" J. HETEROCYCLIC CHEM., vol. 40, 2003, pages 459-464, XP002425020 page 462, left-hand column, lines 3-21	1-10
A	MARIUS G. IVAN, J. C. SCAIANO: "A new approach for the detection of carbon-centered radicals in enzymatic processes using prefluorescent probes" PHOTOCHEMISTRY AND PHOTOBIOLOGY, vol. 78, no. 4, 2003, pages 416-417, XP002456429 Schemes 1, 3	1-10
-/--		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 25 October 2007		Date of mailing of the international search report 08/11/2007
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3018		Authorized officer Rudolf, Manfred



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2007/056301

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DE 100 08 367 A1 (CIBA SPECIALTY CHEMICAL HOLDING INC.) 31 August 2000 (2000-08-31) Examples, page 30, line 61 - page 31, line 11; claim 14	1-10
A	EP 0 569 334 A1 (CIBA GEIGY AG [CH]) 10 November 1993 (1993-11-10) page 2, lines 26-54 Examples, page 3, lines 31-39	1-10
A	WO 2005/090307 A (CIBA SC HOLDING AG [CH]; FREY MARKUS [CH]; RAST VALERIE [CH]; BRAIG AD) 29 September 2005 (2005-09-29) Examples, page 1, lines 22-32; claims 1,8-10 page 13, line 10 - page 14, line 7	1-10
A	US 4 921 962 A1 (GALBO JAMES P [US] ET AL) 1 May 1990 (1990-05-01) column 1, lines 36-45	1-10
A	WO 01/92228 A (CIBA SC HOLDING AG [CH]; HAFNER ANDREAS [CH]; KIRNER HANS JUERG [CH];) 6 December 2001 (2001-12-06) page 2, lines 1-4; claim 1	1-10
A	WO 2005/005388 A (CIBA SC HOLDING AG [CH]; GALBO JAMES PETER [US]; DETLEFSEN ROBERT EDWA) 20 January 2005 (2005-01-20) page 4, line 8 - page 5, line 8; claim 1 page 8, lines 15-28	1-10
A	DEREK H. R. BARTON, BEATRICE M. CHABOT, BIN HU: "The functionalization of saturated hydrocarbons. Part 34. A study on the mechanism of TEMPO trapping in GIF-type systems" TETRAHEDRON, vol. 52, no. 31, 1996, pages 10301-10312, XP002425021 Scheme 1, table 2	1-10
A	TAN REN, YOU-CHENG LIU, QING-XIANG GUO: "Selective oxyfunctionalization of ketones using 1-oxopiperidinium salt" BULL. CHEM. SOC. JPN., vol. 69, 1996, pages 2935-2941, XP002425022 Scheme 2, table 1	1-10

-/-

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/EP2007/056301

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CARL G. JOHNSON, SIGALIT CARON, NEIL V. BLOUGH: "Combined liquid chromatography/mass spectrometry of the radical adducts of a fluorescamine-derivatized nitroxide" ANAL. CHEM., vol. 68, 1996, pages 867-872, XP002425023 Scheme 1	1-10
A	TSUTOMU INOKUCHI, KEIICHI NAKAGAWA, SIGERU TORII: "One-pot conversion of primary alcohols to alpha-oxygenated alkanals with TEMPO in combination with molecular oxygen and ruthenium complex" TETRAHEDRON LETTERS, vol. 36, no. 18, 1995, pages 3223-3226, XP002425024 Page 3224, last paragraph	1-10

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2007/056301

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 10008367	A1	31-08-2000	AR 028816 A1 AU 773104 B2 AU 1945400 A BE 1013530 A5 BR 0000666 A CA 2299754 A1 CN 1273241 A ES 2195674 A1 FR 2790259 A1 GB 2347928 A IT MI20000327 A1 JP 2000302758 A KR 20010014505 A MX PA00001961 A NL 1014414 C2 NL 1014414 A1 RU 2243216 C2 TW 491876 B	28-05-2003 13-05-2004 14-09-2000 05-03-2002 16-01-2001 25-08-2000 15-11-2000 01-12-2003 01-09-2000 20-09-2000 23-08-2001 31-10-2000 26-02-2001 23-05-2002 17-07-2001 28-08-2000 27-12-2004 21-06-2002
EP 0569334	A1	10-11-1993	CA 2095576 A1 DE 69300062 D1 DE 69300062 T2 JP 3211041 B2 JP 6041077 A MX 9302589 A1 US 5374729 A	08-11-1993 23-03-1995 22-06-1995 25-09-2001 15-02-1994 01-11-1993 20-12-1994
WO 2005090307	A	29-09-2005	DE 112005000536 T5 US 2007191516 A1	01-02-2007 16-08-2007
US 4921962	A1		NONE	
WO 0192228	A	06-12-2001	AU 6745201 A CA 2407866 A1 CN 1430605 A CZ 20024133 A3 JP 2003535080 T SK 18112002 A3 TW 572896 B US 2003171461 A1	11-12-2001 06-12-2001 16-07-2003 16-04-2003 25-11-2003 03-06-2003 21-01-2004 11-09-2003
WO 2005005388	A	20-01-2005	CN 1823042 A EP 1644329 A1 KR 20060035756 A MX PA06000522 A	23-08-2006 12-04-2006 26-04-2006 30-03-2006

## フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MT,NL,PL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RS,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,SV,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 100109690

弁理士 小野塚 薫

(74)代理人 100135035

弁理士 田上 明夫

(74)代理人 100131266

弁理士 高 昌宏

(74)代理人 100146237

弁理士 森 則雄

(74)代理人 100153475

弁理士 山田 清治

(72)発明者 バスバス, アブデル - イラー

スイス国, ツェーハー - 4 0 5 5 パーゼル, ヘジンガーシュトラッセ 3 0

(72)発明者 アルヴィジ, ダビデ

イタリア国, アイ - 4 4 0 1 2 ボンデーノ (エフィー), 2 9, ヴィアーレ マッテオッティ

(72)発明者 コルドヴァ, ロバート

米国, ウィスコンシン州 5 3 7 0 5, マディソン, アpartment 4 1 6, 3 0 1 サウス  
イエローストーン ドライブ

(72)発明者 ディファジオ, マイケル ペーター

米国, アラバマ州 3 6 5 2 7, スパニッシュ フォート, 8 3 0 0 パイン ラン

(72)発明者 フィッシャー, ウォルター

スイス国, ツェーハー - 4 1 5 3 ライナッハ, ヴォゲーゼンシュトラッセ 7 7

(72)発明者 コトローラ, ジョセフ エー.

米国, アラバマ州 3 6 6 1 9, モービル, 7 4 9 0 メドウ ウッド ドライブ

(72)発明者 ノセンティーニ, ティツィアーノ

イタリア国, アイ - 5 1 1 0 0 ビストイア (ピーティエー), ヴィア ボロネーゼ 1 6 5 / エー

(72)発明者 ロピンス, ジェームス

米国, アラバマ州 3 6 5 7 2, サツマ, 6 0 9 チャールズ ブイ . ストリート

(72)発明者 シェニング, カイ - ウーヴェ

スイス国, ツェーハー - 4 1 0 4 オーバーヴィル, ベーネンシュトラッセ 6

F ターム(参考) 4C063 AA05 BB09 CC43 DD10 EE10

4H039 CA42 CL25

4J043 PA02 PA18 PB09 PB24 PC116 PC166 UA33 UA39 UB01 ZB45