

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2014 年 1 月 9 日(09.01.2014)



(10) 国際公開番号

WO 2014/007144 A1

- (51) 国際特許分類:
C07D 211/92 (2006.01) C07D 451/14 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2013/067699
- (22) 国際出願日: 2013 年 6 月 27 日(27.06.2013)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2012-148302 2012 年 7 月 2 日(02.07.2012) JP
- (71) 出願人: 国立大学法人大阪大学(OSAKA UNIVERSITY) [JP/JP]; 〒5650871 大阪府吹田市山田丘 1 番 1 号 Osaka (JP).
- (72) 発明者: 市原 潤子(ICHIHARA, Junko); 〒5650871 大阪府吹田市山田丘 1 番 1 号 国立大学法人大阪大学内 Osaka (JP).
- (74) 代理人: 神野 直美, 外(JINNO, Naoyoshi et al.); 〒5300003 大阪府大阪市北区堂島 1 丁目 1 番 2 5 号 新山本ビル 2 階 Osaka (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA,

BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, 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, 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, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING ALICYCLIC N-OXYL COMPOUND

(54) 発明の名称: 脂環式 N-オキシル化合物の製造方法

(57) Abstract: A method for producing an alicyclic N-oxyl compound by oxidizing an alicyclic secondary amine with an oxidizing agent, said method being characterized in that an alicyclic secondary amine compound and an oxidizing agent such as sodium percarbonate are mixed in a solid dispersion phase comprising hydrotalcite to oxidize the alicyclic secondary amine compound in the solid dispersion phase. In the method, the oxidization reaction can be carried out in the solid dispersion phase without the need of using a catalyst that is hardly regenerated or reused, a high conversion rate and high selectivity can be achieved, and the solid dispersion phase can be reused.

(57) 要約: 脂環式 2 級アミンを酸化剤により酸化して脂環式 N-オキシル化合物を製造する方法であって、ハイドロタルサイトからなる固体分散相中に、脂環式 2 級アミン化合物及び過炭酸ナトリウム等の酸化剤を混合して、前記脂環式 2 級アミン化合物を、前記固体分散相中で酸化することの特徴とし、酸化反応を、固体分散相中で、かつ再生や再使用が困難な触媒を使用せずに行うことができ、さらに高い転化率や選択性が得られ、さらに固体分散相のリユースもできる。



WO 2014/007144 A1

明 細 書

発明の名称：脂環式N－オキシル化合物の製造方法

技術分野

[0001] 本発明は、脂環式2級アミン化合物を、固体分散相中で酸化することを特徴とする脂環式N－オキシル化合物の製造方法に関する。

背景技術

[0002] 2, 2, 6, 6－テトラメチルピペリジン－N－オキシル（以下「TEMPO」と表示する）等のN－オキシル化合物は、不飽和化合物のラジカル重合禁止剤、光安定剤、酸化反応の共酸化剤等として用いられている有機ニトロキシラジカル化合物である。TEMPO以外にも、近年、種々のN－オキシル化合物が開発され機能性材料として期待されている。このN－オキシル化合物は、2級アミン化合物を過酸化水素等により酸化して製造することができ、種々の製造方法が知られている。

[0003] 例えば、特許文献1には、2級アミンと過酸化水素をタングステン酸化物の触媒の存在下に反応させる方法が開示されている。又、特許文献2には、2級アミンと過酸化水素を非反応触媒系にて反応させる方法が開示されている。さらに特許文献3には、2－アザアダマンタンを、タングステン酸ナトリウム二水和物を触媒として用い、メタノール及び塩化メチレン中で尿素－過酸化水素複合体（UHP）により酸化して2－アザアダマンタン－N－オキシルを製造する方法が開示されている。

先行技術文献

特許文献

[0004] 特許文献1：特開2004－149513号公報

特許文献2：国際公開WO2011／125437号公報

特許文献3：国際公開WO2009／066735号公報

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0005] しかし、これらは、溶媒を使用する方法又は過酸化水素水を多量に使用する方法であり、いずれも酸化反応を溶媒や過酸化水素水等を主体とした液相系で行う方法である。そこで、反応後、生成物を液相から分離する工程が必要となる。反応後に残る水や溶媒の処理の問題もある。又、上記特許文献 1 や 3 に記載されている方法は触媒を使用する方法であるが、この触媒の再生や再使用は困難であり触媒を使用しない方法が望まれている。さらに従来の方法では、N-ヒドロキシル体が副生しやすく N-オキシル化合物の転化率や選択性が低くなる問題もあった。

[0006] 本発明は、上記の従来技術の問題を解決するものであり、酸化剤により脂環式 2 級アミンを酸化して脂環式 N-オキシル化合物を製造する方法であって、酸化反応を、固体分散相中で、かつ再生や再使用が困難な触媒を使用せずに行うことができ、さらに高い転化率や選択性が得られる方法を提供することを課題とする。

課題を解決するための手段

[0007] 本発明者は、鋭意研究の結果、ハイドロタルサイトを固体分散相として用い、この固体分散相中で、脂環式 2 級アミンを、酸化剤により酸化することにより、触媒を使用しなくても高い転化率及び選択性で脂環式 N-オキシル化合物が得られることを見出し、本発明を完成した。即ち上記の課題は、以下に示す構成からなる発明により解決される。

[0008] 請求項 1 に記載の発明は、ハイドロタルサイトからなる固体分散相中に、脂環式 2 級アミン化合物及び酸化剤を混合して、前記脂環式 2 級アミン化合物を、前記固体分散相中で酸化することを特徴とする脂環式 N-オキシル化合物の製造方法である。

[0009] 本発明の製造方法は、脂環式 2 級アミン化合物及び酸化剤を固体分散相中に分散させた状態、すなわち固相系又は固相系に近い状態で、脂環式 2 級アミン化合物を酸化することを特徴とする。ここで、固相系とは、攪拌が可能な流動性を有しながらも自己保形性も有する系、すなわち自重による形崩れが起きない形状を有する系を言う。又、固相系に近い状態とは、自己保形性

は有しないが、系中に含まれる液体成分（酸化剤の溶媒も含む）の重量が、固体分散相の重量に対して2重量倍以下である場合を言う。固相系又は固相系に近い状態で反応を行うことにより、反応後の生成物の分離が容易になり又反応後の溶媒の処理の負担が低減する。この効果は、固相系又は固相系に近い状態の中でも、固相系の場合又は系中に含まれる液体成分（酸化剤の溶媒も含む）の重量が固体分散相の重量に対して1重量倍以下である場合が好ましく、反応後の生成物の分離がより容易になり又反応後の溶媒の処理の負担がより低減する。

[0010] 又、この製造方法では、触媒を使用しないので、触媒の再生や再使用の工程は不要である。従ってこの製造方法の環境への負荷は低い。さらに、この製造方法によれば、高い転化率及び選択性で脂環式2級アミンより脂環式N-オキシル化合物が得られる。すなわち、触媒（例えば特許文献3に記載されているポリ酸触媒）を用いなくても高い転化率や選択性が達成される。

[0011] 有機化合物を酸化剤により酸化する反応を、液相系ではなく固相系で行う方法は、すでに種々提案されている。例えば、特開2010-265332号公報には、粉末状のポリマーを、過酸化水素水、尿素-過酸化水素又は過炭酸塩との酸化剤、及びタングステン酸等の水溶性の固体触媒と混合して固相系の反応相を形成し、その反応相中に静置して酸化する方法が開示されている。又、国際公開WO/2008/093711号公報には、アパタイト等の粉末の固体分散相中に、有機化合物、ポリ酸触媒等の固体触媒及び過酸化水素水を分散させて、該有機化合物を酸化する方法（ノンハライト（登録商標）を使用する方法）が開示されている。しかし、上記の方法は、いずれもタングステン酸やそのポリ酸等の固体触媒を使用する方法であった。

[0012] 本発明者は、検討の結果、脂環式2級アミン化合物の酸化については、従来知られている固体分散相中から特定のものすなわちハイドロタルサイトを選択して固体分散相として用いることにより、固相系でも触媒を使用することなく酸化剤による酸化を行いN-オキシル化合物を製造できること、しかも高い転化率や選択性が達成できることを見出して、本発明を完成したので

ある。

[0013] 本発明は、固体分散相としてハイドロタルサイトを用いることを特徴とする。本発明の方法において使用されるハイドロタルサイトとは、式 $(M^{2+})_1 -_x (M^{3+})_x (OH)_2 (A^{n-})_{x/n} \cdot a H_2O$ (式中、 M^{2+} は2価金属イオンを示し、 M^{3+} は3価金属イオンを示し、 A^{n-} はn価のアニオンを示し、そしてxおよびaはそれぞれ $0 < x < 0.5$ 、 $0 \leq a < 1$ の範囲を示す) で表される化合物の少なくとも一種である。

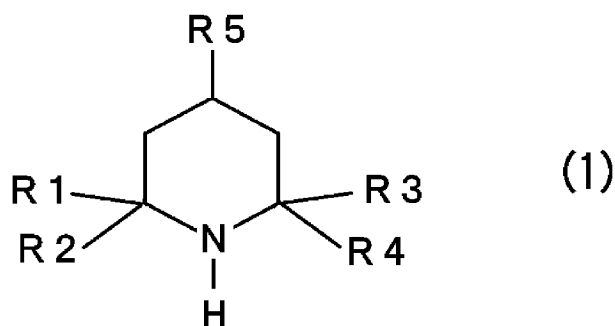
[0014] ハイドロタルサイトは、天然に産出する粘土鉱物の一種であるが、金属硝酸塩等の所定金属塩の水溶液に水酸化ナトリウムなどのアルカリ金属を加えてpHを適当な値に調整して目的物を沈殿させる方法(金属塩法)、所定の金属酸化物を水中で500℃付近に加熱させるいわゆる「水熱合成反応」を用いる方法(水熱法)等により調製されたハイドロタルサイトも本発明において好適に使用される。例えば、 MgO / Al_2O_3 から合成され制酸剤等として使用されている合成ハイドロタルサイトも、本発明において固体分散相として用いることができる。

[0015] ハイドロタルサイトが、 MgO と Al_2O_3 から合成される場合は、合成の際に使用される MgO / Al_2O_3 が3～8程度の範囲のものを使用すると、より優れた転化率が得られるので好ましい。従来の有機化合物の固相系での酸化反応では、固体分散相として、ハイドロタルサイトの他に酸化マグネシウム、アルミナ、アパタイト等も使用することができた。しかし、本発明では、酸化マグネシウム、アルミナ、アパタイト等を使用した場合は、目的とする効果、すなわち高い転化率や選択性を達成することはできない。

[0016] 本発明で原料として使用される脂環式2級アミン化合物としては、下記の式(1)で表される化合物を挙げることができる。

[0017]

[化1]



[0018] 式(1)中、R1、R2、R3及びR4は、水素又は炭素数1～10程度のアルキル基又はアルケニル基を表す。特に、R1、R2、R3又はR4が、水素、又はメチル、エチル、プロピル、ブチル等の低級アルキル基を表す場合に本発明は好適に適用できる。又、R1とR3が結合して環を形成してもよく、又は、R5がアルキル基(アルキレン基)であってR1、R3及びR5が結合して環を形成してもよく、この場合にも本発明は好適に適用できる。

[0019] R5は一価の基を表すが、その具体例としては、水酸基、アミノ基、メチル基等のアルキル基、カルボニル基、ニトロ基、スルホン基、ビニル基等のアルケニル基等を挙げることができる。又前記のようにR1及びR3とR5が結合して環を形成してもよい。

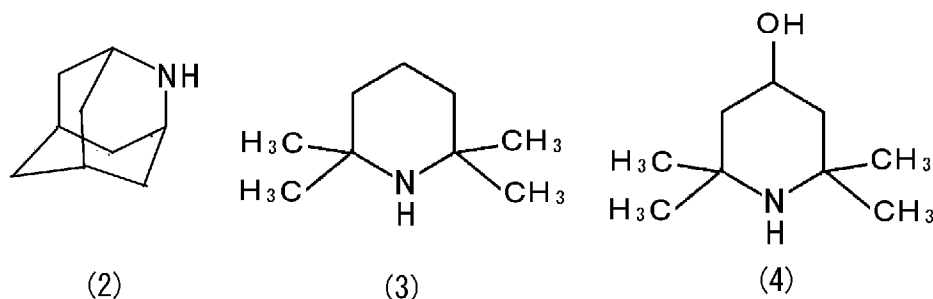
[0020] 本発明は、原料化合物である脂環式2級アミン化合物とともに酸化剤をハイドロタルサイトからなる固体分散相中に分散し、固相系又は固相系に近い状態で酸化反応を行うことを特徴とする。水やその他の液体媒体、他の溶媒を反応系に少量添加することは可能であるが、その添加量の範囲は、固相系又は固相系に近い状態が保たれる範囲である。酸化剤として過酸化水素水等の溶液を用いる場合も同様であり、水等の溶媒の量が固相系又は固相系に近い状態が保たれる範囲内となるように、酸化剤の添加量や溶液の濃度を調整する必要がある。水その他の液体媒体の添加量が多く反応原料や固体分散相が液相に分散する状態になる場合は、本発明の目的は達成されない。又、反

応後の後処理を容易にするためにも環境負荷を低減するためにも、反応系に有機溶剤を添加しない方が好ましく、又固相系で反応を行うことが好ましい。

[0021] 請求項 2 に記載の発明は、脂環式 2 級アミン化合物が、2-アザアダマンタン骨格を有する化合物であることを特徴とする請求項 1 に記載の脂環式 N-オキシル化合物の製造方法である。又、請求項 3 に記載の発明は、脂環式 2 級アミン化合物が、テトラメチルピペリジン又はヒドロキシテトラメチルピペリジンであることを特徴とする請求項 1 に記載の脂環式 N-オキシル化合物の製造方法である。

[0022] 前記の式 (1) で表される脂環式 2 級アミン化合物としては、例えば、アザアダマンタン骨格を有する化合物、ピペリジン骨格を有する化合物等の 6 員環構造の脂肪族 2 級アミンを挙げることができる。より具体的には、式 (2) で表される 2-アザアダマンタン、式 (3) で表されるテトラメチルピペリジン又は式 (4) で表されるヒドロキシテトラメチルピペリジンを挙げることができ、これらの脂環式 2 級アミン化合物に本発明が好適に適用される。

[0023] [化2]



[0024] 本発明で原料として使用される脂環式 2 級アミン化合物としては、式 (1) で表される化合物の他にも、ピロリジン骨格やピロリン骨格を有する化合物等の 5 員環構造の脂肪族 2 級アミン等も挙げることができる。イミダゾリジン骨格を有する化合物等 2 級アミン基を 2 以上有する脂環式化合物でもよい。又オキサゾリジン骨格を有する化合物でも良い。

- [0025] 請求項 4 に記載の発明は、前記酸化剤が、過炭酸塩、過酸化水素水及び尿素－過酸化水素複合体からなる群より選ばれることを特徴とする請求項 1 ないし請求項 3 のいずれか 1 項に記載の脂環式 N－オキシル化合物の製造方法である。
- [0026] 本発明において使用される酸化剤としては、過酸化水素水や、過炭酸ナトリウム、尿素－過酸化水素複合体、過ホウ酸ナトリウムの粉末等を挙げることができる。過酸化水素は、過酸化水素水として用いられるが、その高い酸素含有量や副生成物として水のみが生じるとの利点を有する。しかし、過酸化水素水の濃度が高い場合は、取扱上の危険性があり、一方過酸化水素水の濃度が低い場合は、多量の過酸化水素水を添加する必要性が生じ固相系又は固相系に近い状態を維持できなくなる場合がある。固相系又は固相系に近い状態を維持するためには濃度 25 % 以上の過酸化水素水が好ましく、さらに取扱の安全性を考慮すると濃度 25 ～ 45 % の過酸化水素水が好ましく用いられる。
- [0027] 尿素－過酸化水素複合体は、粉末として使用され、過酸化水素水と比べて、反応に際しての取り扱いが容易で安全性が高いとの利点を有する。
- [0028] 請求項 5 に記載の発明は、前記酸化剤が過炭酸ナトリウムであることを特徴とする請求項 4 に記載の脂環式 N－オキシル化合物の製造方法である。
- [0029] 過炭酸ナトリウムは、炭酸ナトリウムと過酸化水素の付加物（炭酸ナトリウムに 1.5 モル倍の過酸化水素を付加したもの）であって、水に溶解しやすく水に溶解して過酸化水素と炭酸ナトリウムの水溶液となる。主に穏やかな非塩素系漂白剤として利用されており、市販の家庭用洗剤にも含まれており、安全性の高いものである。そして、尿素－過酸化水素複合体と同様に、粉末として使用され、過酸化水素水と比べて、反応に際しての取り扱いが容易で、安全性が高いとの利点を有する。さらに、過炭酸ナトリウムを酸化剤として用いることにより、転化率や選択性をさらに高くすることができるので好ましい。
- [0030] なお、過炭酸ナトリウム及び尿素－過酸化水素複合体は固形粉末であり、

密閉して常温で保存する限り安全であり、過酸化水素水に比べ遥かに取り扱いが容易で、輸送手段の制約も受けないとの利点もある。さらに、酸化反応系の固相系又は固相系に近い状態を維持することが容易である点でも好ましい。

[0031] 過炭酸ナトリウムや尿素－過酸化水素複合体は固形粉末の粒子サイズは、特に限定されず、市販されている $1\ \mu\text{m} \sim 1000\ \mu\text{m}$ 程度の粒子サイズのものをを用いることができ、造粒品も用いることができる。反応速度を向上させる観点からは、粒子サイズの小さいものが好ましい。

[0032] 請求項 6 に記載の発明は、前記酸化剤の添加量が、酸化剤中に含まれている過酸化水素の量に換算して、脂環式 2 級アミン化合物に対して 2 ～ 10 倍モルであることを特徴とする請求項 4 又は請求項 5 に記載の脂環式 N－オキシル化合物の製造方法である。

[0033] 酸化剤の添加量は、酸化剤中に含まれている過酸化水素の量に換算して、脂環式 2 級アミン化合物 1 モルに対して 2 ～ 10 モルの範囲が適当である。ここで、酸化剤が過酸化水素水の場合は、過酸化水素水に含まれている過酸化水素のモル数が「酸化剤中に含まれている過酸化水素の量に換算した酸化剤の添加量」となり、過炭酸塩や尿素－過酸化水素複合体の場合は、過炭酸塩や尿素－過酸化水素複合体を構成する過酸化水素のモル数が「酸化剤中に含まれている過酸化水素の量に換算した酸化剤の添加量」となる。例えば過炭酸ナトリウム 1 モルは、過酸化水素 1.5 モルを含むので、過炭酸ナトリウムの添加量（モル数）の 1.5 倍が過酸化水素の量に換算した酸化剤の添加量（モル数）となる。

[0034] 酸化剤の添加量が、酸化剤中に含まれている過酸化水素の量に換算して、脂環式 2 級アミン化合物 1 モルに対して 2 モル未満では、高い転化率や選択性を得ることが困難になる。一方、10 モルを超える場合は、反応容積が増えるため反応速度は上がらない、未反応過酸化水素の処理コストがかかる等の問題があるので、好ましくない。又、酸化剤が過酸化水素水であって、その添加量が 10 倍モルを超えるような場合、過酸化水素水の濃度が低いと固

相系又は固相系に近い状態の反応系を維持することが困難になり、濃度を上げると、取扱いの安全性を損なう問題を生じる。

[0035] 請求項 7 に記載の発明は、固体分散相の添加量が、脂環式 2 級アミン化合物 1 ミリモルに対して 0.4 ~ 2.0 g であることを特徴とする請求項 4 ないし請求項 6 のいずれか 1 項に記載の脂環式 N-オキシル化合物の製造方法である。

[0036] 固体分散相の添加量が、脂環式 2 級アミン化合物 1 ミリモルに対して 0.4 g 未満では反応が遅くなり、一方 2 g を超える場合は、生産性が低下する傾向があるので、これらを考慮して最適の量が選択される。

[0037] 請求項 8 に記載の発明は、ハイドロタルサイトからなる固体分散相中に、脂環式 2 級アミン化合物及び酸化剤を混合して、前記脂環式 2 級アミン化合物を前記固体分散相中で酸化する工程、

前記酸化後、脂環式 N-オキシル化合物を溶解する有機溶媒により固体分散相の抽出を行う工程、

前記有機溶媒による抽出液より脂環式 N-オキシル化合物を回収する工程、及び

前記抽出後の固体分散相を水洗する工程、及び

前記水洗後の固体分散相に脂環式 2 級アミン化合物及び酸化剤を混合して、前記脂環式 2 級アミン化合物を、前記固体分散相中で酸化する工程、を有することを特徴とする脂環式 N-オキシル化合物の製造方法である。

[0038] この製造方法は、前記の請求項の発明である脂環式 N-オキシル化合物の製造方法を行った後、

反応生成物である脂環式 N-オキシル化合物を、固体分散相中より有機溶媒により抽出して回収するとともに、

有機溶媒による抽出後の固体分散相を水洗して、固体分散相中に残存している酸化剤の分解物（酸化剤が過炭酸ナトリウムの場合は、炭酸ナトリウム）を取り除き、

水洗（及び乾燥）後の固体分散相中に、新たに脂環式 2 級アミン化合物及

び酸化剤を添加して脂環式2級アミン化合物の酸化による脂環式N-オキシル化合物の生成反応を繰り返すことを特徴とする製造システムである。

[0039] 固体分散相中での酸化反応により生成した脂環式N-オキシル化合物は、有機溶媒による抽出により回収することができる。具体的には、固体分散相を有機溶媒により抽出し、濾過により固体分散相と有機溶媒による抽出液を分離し、その抽出液より留去等により有機溶媒を取り除くだけで、高選択性のN-オキシル化合物を高い収率で得ることができる。従来の液相系反応では、後処理操作において、水相と有機相との二相分離が困難である場合が多く、分離後の有機相からは、過酸化水素の除去、水洗、乾燥を経て、有機溶媒の留去が必要であった。従って、本発明の製造方法によれば、原料の脂環式2級アミン化合物と過炭酸ナトリウム等の酸化剤からN-オキシル化合物を、従来の液相系反応より効率良く得ることができる。

[0040] 又、この製造システムでは、固体分散相（ハイドロタルサイト粉末）はリユースされる。すなわち、有機溶媒によりN-オキシル化合物を抽出すると、未反応の脂環式2級アミン化合物（原料）も有機溶媒により抽出されるので、抽出後の固体分散相に含まれるのは、酸化剤、及び酸化剤の分解物（酸化剤が過炭酸ナトリウムを用いる場合は、炭酸ナトリウム、過酸化水素、水）である。そして、反応の副生成物（酸化剤として過炭酸ナトリウムを用いる場合での炭酸ナトリウム等）および未反応の酸化剤（過炭酸ナトリウム等）を、水洗により簡単に取り除くことができる。従って、水洗された固体分散相を乾燥すれば、炭酸ナトリウム等の副生成物を含まないハイドロタルサイト粉末とすることができ、固体分散相としてリユースすることができる。

[0041] すなわち、この脂環式N-オキシル化合物の製造システムによれば、「反応」－「生成物の抽出・ろ過」－「固体分散相の水洗・乾燥」の一連の簡便な操作により、脂環式N-オキシル化合物を高い収率、高い選択性で製造できるとともに、固体分散相をリユースでき、この固体分散相に原料化合物等を添加して脂環式N-オキシル化合物の製造を繰り返して行うことができる。そして、温度調節、濾過、乾燥機能付きの反応容器を使用することにより

、上記一連の操作を繰り返し行いN-オキシル化合物を製造できる粉体反応システムとすることができる。

- [0042] さらに過炭酸ナトリウムを、回収した炭酸ナトリウムと過酸化水素から製造すれば、新たに追加する過炭酸ナトリウムが不要になるかその量を減らすことができる。新たに追加する過炭酸ナトリウムが不要の場合は、脂環式2級アミン化合物と過酸化水素のみを使用して脂環式N-オキシル化合物の製造を繰り返すことができるので、より効率の高い反応システムとなる。

発明の効果

- [0043] 本発明の脂環式N-オキシル化合物の製造方法によれば、固体分散相を用いた固相系又は固相系に近い状態、好ましくはソルベントフリーの固相系で、かつ触媒を使用せずに脂環式2級アミン化合物を酸化して脂環式N-オキシル化合物を製造することができる。そして、触媒を使用しないにもかかわらず、高い転化率や選択性で脂環式N-オキシル化合物を得ることができる。反応は固相系又は固相系に近い状態で行われるので、生成物を分離する工程や反応後に残る水等の溶媒の処理の負担も小さい。又、触媒を使用しないので、触媒の再生や再使用の工程も不要である。さらに、固体分散相をリユースすることもでき、脂環式N-オキシル化合物のより効率の高い製造方法とすることができる。

発明を実施するための形態

- [0044] 以下、本発明の実施の形態について説明する。なお、本発明は、以下の実施の形態に限定されるものではない。本発明の趣旨を損ねない範囲内において種々の変更を加えることが可能である。
- [0045] 本発明における反応は、反応容器に、ハイドロタルサイトの粉末を加え、さらに基質である脂環式2級アミン化合物及び酸化剤の粉末を加えてハイドロタルサイト粉末内に分散させて行うことができる。脂環式2級アミン化合物が固体の場合、固体粉末のまま固体分散相に混合してもよい。又は、固体の脂環式2級アミン化合物を少量の溶媒に溶かしてから混合してもよい。脂環式2級アミン化合物が粒度の大きい又は塊状の固体の場合は、この化合物

を粉碎して反応容器に加えられる。粒度の大きい化合物と粒度の大きいハイドロタルサイトを反応容器外で混合し粉碎した後反応容器に加えてもよい。

[0046] 反応容器に、ハイドロタルサイトの粉末、脂環式2級アミン化合物及び酸化剤を加えた後、脂環式2級アミン化合物及び酸化剤がハイドロタルサイト粉末内に均一に分散し、互いに確実に接触するように、これらを攪拌混合してもよい。しかし、攪拌混合した後は、この混合物を静置した状態で反応を行ってもよく混合や攪拌を行う必要はない。

[0047] 攪拌混合方法は、粉体（固体）の混合に使用される通常の混合方法を採用することができる。反応容器への、脂環式2級アミン化合物及び酸化剤の添加順序は、特に制限されない。

[0048] 反応温度は30℃～100℃の範囲で通常行われ、好ましくは45℃～70℃である。反応温度が低すぎると反応速度が低下する傾向にある。一方反応温度が高すぎると酸化剤の分解が進み、酸化反応が十分進まない場合がある。反応時間は、使用する反応原料の種類と量、及び反応温度の関係で変動するが、通常数分以上であり、生産性の観点から50時間以下が好ましい。

[0049] 本発明の脂環式N-オキシル化合物の製造方法では、反応の終了後、得られた化合物は、溶剤にて抽出分離し、抽出分離した溶液から溶剤を留去することにより単離することができる。溶剤としては、酢酸エチルや環境負荷の少ない炭化水素系溶剤を用いることができる。また減圧下加熱により、反応混合物から直接目的物だけを取り出すこともできる。

[0050] 反応が終了し、得られた脂環式N-オキシル化合物を前記のようにして単離した後、反応容器内にあるハイドロタルサイト粉末に脂環式2級アミン化合物及び酸化剤を再び添加し、攪拌混合することにより、脂環式N-オキシル化合物の合成反応を再び行うことができる。

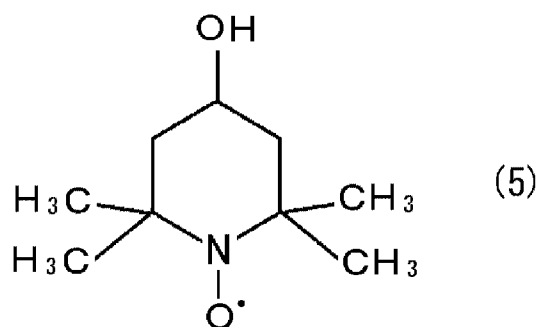
[0051] 以下、本発明を実施するための最良の形態について実施例に基づき説明する。なお、本発明は、以下の実施例に限定されるものではなく、本発明と同一および均等の範囲において種々の変更を加えることが可能である。

実施例

[0052] 実施例1 [4-ヒドロキシ-2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-N-オキシル (以下「HTEMPO」と表示する) の合成]

ハイドロタルサイト粉末 (キョーワード500SNG、協和化学工業社製、 MgO/Al_2O_3 の比: 6.0) 2.00gと脂環式2級アミン化合物 (固体基質) の4-ヒドロキシ-2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン粉末 (前記の式(4)で表される化合物。以下「HTEMPR」と表示する) 0.314g (2.00mmol) をねじ口試験管に加えた。その後、さらに過炭酸ナトリウム (三菱ガス化学社製: SPC-G (粉体)) 1.047g (6.67mmol、 H_2O_2 を10.0mmol含む) を加えて、粉体状態の反応混合物とした。試験管を振って攪拌した後、50℃に設定した恒温器の中に静置した。48時間後、粉体反応混合物を酢酸エチルで抽出しろ過を行った。溶媒を留去して赤橙色の固体0.320g (粗収率: 92.8%) を得た。この固体をGC分析およびIR分析で市販品HTEMPOと比較分析したところ、下記式(5)で表されるHTEMPOであることが確認され、下記の方法によりGC転化率 (Conversion) 及びGC選択性 (生成物中の、HTEMPOと副生成物の4-ヒドロキシ-2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-N-ヒドロキシルの合計に対するHTEMPOの比) を測定したところ、転化率は97%であり (3%は原料)、選択性は99%以上であった。

[0053] [化3]

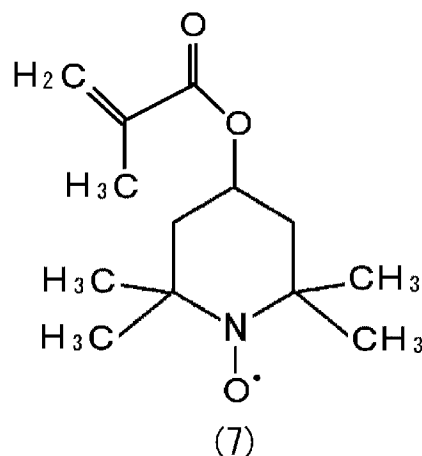
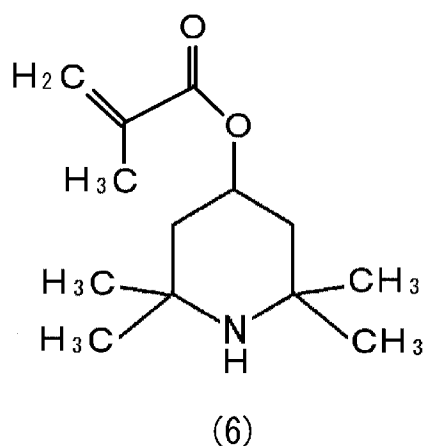


[0054] 実施例2 [4-メタアクリロキシ-2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリ

ジン－N－オキシル（以下「MTEMPO」と表示する）の合成]

ハイドロタルサイト粉末（キョーワード500SNG）2.00g及び脂環式2級アミン化合物（固体基質）の4－メタアクリロキシ－2,2,6,6－テトラメチルピペリジン粉末（下記の式（6）で表される化合物。以下「MTEMPR」と表示する）0.451g（2.00mmol）を、ねじ口試験管に加えた。その後、さらに過炭酸ナトリウム（SPC-G）0.943g（6.0mmol、 H_2O_2 を9.0mmol含む）を加えて、粉体状態の反応混合物とした。試験管を振って攪拌した後、50℃に設定した恒温器の中に静置した。25時間後、粉体反応混合物を酢酸エチルで抽出しろ過を行った。溶媒を留去して赤橙色の固体0.453g（粗収率：94.2%）を得た。この固体のGC分析およびIR分析により、下記式（7）で表されるMTEMPOであることが確認され、下記の方法によりGC転化率及び選択性（生成物中の、MTEMPOと副生成物の4－メタアクリロキシ－2,2,6,6－テトラメチルピペリジン－N－ヒドロキシルの合計に対するMTEMPOの比）を測定したところ、転化率は96%であり、又選択性は93%であった。

[0055] [化4]

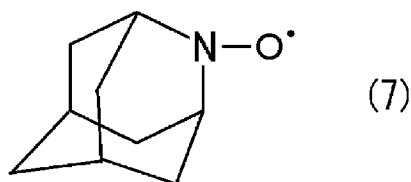


[0056] 実施例3 [2－アザアダマンタン－N－オキシル（以下「AZADO」と表示する）の合成]

ハイドロタルサイト粉末（キョーワード500SNG）1.50gと脂環

式2級アミン化合物（固体基質）の2-アザアダマンタン（前記式（2）で表される化合物。以下「AZAD」と表示する）0.133 g（0.969 mmol）の混合物を乳鉢で粉碎し、ねじ口試験管に加えた。その後、さらに過炭酸ナトリウム（SPC-G）0.630 g（4.00 mmol、 H_2O_2 を6.0 mmol含む）を加えて、粉体状態の反応混合物とした。試験管を振って攪拌した後、50℃に設定した恒温器の中に静置した。24時間後、粉体反応混合物を酢酸エチルで抽出し、ろ過を行った。溶媒を留去して赤橙色の固体0.125 g（粗収率：84.8%）を得た。この固体をGC分析およびIR分析で標準品と比較分析したところ、下記式（8）で表されるAZADOであることが確認された。下記の方法によりGC転化率を測定したところ転化率100%（副生成物の2-アザアダマンタン-N-ヒドロキシル3%。従って、選択性は97%）であった。

[0057] [化5]



[0058] [GC転化率及びGC選択性の測定]

反応混合物を有機溶媒で抽出した溶液、又はその溶液を溶媒留去して得られた粗生成物を、以下に示す手順でGC分析して、GC転化率及び選択性を求めた。GC測定には、島津FIDガスクロマトグラフ（キャピラリーカラム Inert Cap 5（0.25 mm I.D. x 15 m, df = 0.25 μm））を用いた。

（GC分析の手順）

1. GC測定を行う条件における原料と目的生成物との相対モル感度を求める。そのほかの副生成物類はすべて目的生成物と同じ相対モル感度とみなす

。

2. GC測定を行い、その測定結果（クロマトグラムのピーク面積比）及び前記の相対モル感度から、原料、目的生成物、副生成物の相対モル収率を換算する。

3. 以下に示す式によりGC転化率及びGC選択性を計算する。

GC転化率＝〔（目的生成物及び副生成物の相対モル収率の合計）／（原料、目的生成物及び副生成物の相対モル収率の合計）〕×100

GC選択性＝〔目的生成物の相対モル収率／（目的生成物及び副生成物の相対モル収率の合計）〕×100

[0059] 実施例4～7、比較例 1 [HTEMPOの製造]

ハイドロタルサイト粉末の量を表1に示すように変え、かつHTEMPRを0.5mmol、過炭酸ナトリウムの量を1.0mmol（HTEMPRに対して2倍モル、H₂O₂を1.5mmol含む）とした以外は実施例1と同様の方法、条件で反応を行い、24時間反応（静置）後及び48時間反応（静置）後のHTEMPOの転化率、選択性を測定した。その結果を表1に示す。

[0060] [表1]

	原料添加量		反応温度 (°C)	反応24時間		反応48時間	
	SPC比*1	HT比*2		転化率 (%)	選択性 (%)	転化率 (%)	選択性 (%)
比較例1	2	0.0	50	0	—	0	—
実施例4	2	0.5	50	56	>95	78	>96
実施例5	2	1.0	50	73	>97	87	>97
実施例6	2	1.5	50	77	>97	85	>97
実施例7	2	2.0	50	72	>97	80	>97

*1：HTEMPRに対する過炭酸ナトリウム（SPC）の添加量のモル比を表す。以下の表においても同じである。

*2：HTEMPR 1ミリモルに対するハイドロタルサイトの添加量（質量g）を表す。以下の表においても同じである。

[0061] 表1に示されているように、ハイドロタルサイトの添加量が、HTEMPR 1ミリモルに対して0.5gの場合（実施例4）、優れた転化率及び選択性が得られている。特に、ハイドロタルサイトの添加量が1.0g以上の場合はより高い転化率及び選択性が得られているが、1.5gの場合（実施例6）に比べて2.0gの場合（実施例7）の場合は転化率が低下している。この結果より、ハイドロタルサイトの添加量は、HTEMPR 1ミリモルに対して0.4～2gの範囲が好ましいと考えられる。

[0062] 実施例8～12 [HTEMPOの製造]

過炭酸ナトリウムの量を表2に示すように変えた以外は実施例5と同様の方法、条件で反応を行い、24時間反応（静置）後及び48時間反応（静置）後（場合により48時間反応（静置）後）のHTEMPOの転化率、選択性を測定した。その結果を表2に示す。

[0063] [表2]

	原料添加量		反応温度 (°C)	反応24時間		反応48時間	
	SPC比 (H ₂ O ₂ 比) *4	HT比		転化率 (%)	選択性 (%)	転化率 (%)	選択性 (%)
実施例8	1.0 (1.5)	1.0	50	42	>99	61 *3	>99 *3
実施例9 *5	2.0 (3.0)	1.0	50	73	>97	87	>97
実施例10	3.3 (5.0)	1.0	50	83	>99	99	>99
実施例11	4.0 (6.0)	1.0	50	82	>98	100	>99
実施例12	6.0 (9.0)	1.0	50	91	>99	100	>99

*3：反応時間72時間の場合を示す。

*4：酸化剤（過炭酸ナトリウム）中に含まれている過酸化水素の量に換算した、脂環式2級アミン化合物に対する酸化剤の添加量（モル比。前記SPC比×1.5）。

*5：比較のために実施例5を実施例9として追記した。

[0064] 表2に示されているように、過炭酸ナトリウムの添加量が、含まれている

過酸化水素の量に換算して脂環式２級アミン化合物に対して１．５倍モルの場合（実施例８）、５０℃の反応では、２４時間で転化率は４２％であり、７２時間でも転化率は６１％である。一方、過炭酸ナトリウムの添加量が３倍モルを超える場合は、高い転化率が得られている。この結果より、酸化剤の添加量は、その中に含まれている過酸化水素の量に換算して脂環式２級アミン化合物に対して２倍モル以上が好ましいと考えられる。

[0065] 実施例１３～１６ [HTEMPOの製造]

反応温度を表３に示すように変え、過炭酸ナトリウムの量を２．０mmol（HTEMPRに対して４モル倍、 H_2O_2 を３．０mmol含む）とした以外は実施例５と同様の方法、条件で反応を行い、HTEMPOの転化率、選択性を測定した。その結果を表３に示す。

[0066] [表３]

	原料添加量		反応温度 (℃)	反応時間 (Hr)	転化率 (%)	選択性 (%)
	S P C比	H T比				
実施例１３	４	１．０	４０	２４	４２	> ９３
				７２	６７	> ９９
実施例１４ ＊６	４	１．０	５０	２４	８２	> ９８
				４８	１００	> ９９
実施例１５	４	１．０	６０	２４	９７	> ９９
実施例１６	４	１．０	７０	６	９７	> ９９

＊６：比較のために実施例１１を実施例１４として追記した。

[0067] 表３に示されているように、４０℃の反応では、H T比が１．０でS P C比が４（過酸化水素の量に換算すると６）の条件であっても、２４時間での転化率は４２％であり７２時間でも転化率は６７％である。一方、反応温度を５０℃とすると、２４時間でも転化率は８０％を超えている。この結果より、反応温度は４５℃以上が好ましいと考えられる。

[0068] 実施例 17～19、比較例 2～4 [HTEMPO の製造]

固体分散相として以下に示すものを用いた以外は実施例 5 と同様の方法、条件で反応を行い、HTEMPO の転化率、選択性を測定した。その結果を表 4 に示す。

[0069] [使用した固体分散相]

1) ハイドロタルサイト： $\text{MgO} / \text{Al}_2\text{O}_3 = 6.0$ (キョーワード 500 SNG：表 4 中では HT1 と表す)

2) ハイドロタルサイト： $\text{MgO} / \text{Al}_2\text{O}_3 = 4.6$ (表 4 中では HT2 と表す)

3) ハイドロタルサイト： $\text{MgO} / \text{Al}_2\text{O}_3 = 2.5$ (表 4 中では HT3 と表す)

4) アルミナ (Al_2O_3)：Merck 社製、アルミナ 90 (比表面積 (BET 法)： $110 \text{ m}^2/\text{g}$)

5) マグネシア (MgO)：協和化学工業社製、キョーワマグ 150 (比表面積 (BET 法)： $140 \text{ m}^2/\text{g}$)

6) ヒドロキシアパタイト：積水化成社製、アパミクロン (比表面積 (BET 法)： $74 \text{ m}^2/\text{g}$)

[0070]

[表4]

	固体分散相 *7	原料添加量		反応 温度 (°C)	反応 時間 (H r)	転化率 (%)	選択性 (%)
		SPC比	HT比				
実施例17 *8	HT1 (6. 0)	2. 0	1. 0	5 0	2 4	73	>97
実施例18	HT2 (4. 6)	2. 0	1. 0	5 0	2 4	61	>99
実施例19	HT3 (2. 5)	2. 0	1. 0	5 0	2 4	21	>99
比較例2	アルミナ	2. 0	1. 0	5 0	2 4	17	>99
比較例3	マグネシア	2. 0	1. 0	5 0	2 4	2	
比較例4	ヒドロキシ アパタイト	2. 0	1. 0	5 0	2 4	2	

*7 : () 内はMgO/Al₂O₃の比を表す。

*8 : 比較のために実施例5を実施例17として追記した。

[0071] 表4に示されているように、固体分散相としてハイドロタルサイトを用いた場合のみ、優れた転化率が得られており、アルミナ、マグネシア、ヒドロキシアパタイトを用いた場合では優れた転化率は得られていない。従って、本発明の効果を達成するためには固体分散相としてハイドロタルサイトを用いる必要があると考えられる。又、ハイドロタルサイトの中ではMgO/Al₂O₃の比が2. 5の場合（実施例19）では高い転化率は得られていない。この結果よりMgO/Al₂O₃の比が3以上のハイドロタルサイトが好ましいと考えられる。

[0072] 実施例20 [HTEMPOの製造]

ハイドロタルサイト粉末（キョーワード500SNG）0. 75 gとHTEMPR 0. 0788 g（0. 5 mmol）粉末をねじ口試験管に加えた。その後、さらに過炭酸ナトリウム（SPC-G）0. 314 g（2. 0 mmol、H₂O₂を3. 0 mmol含む）を加えて、粉体状態の反応混合物とした。試験管を振って攪拌した後、50°Cに設定した恒温器の中に静置した。48時間後、粉体反応混合物を酢酸エチルで抽出しろ過を行った。実施例

1と同様にしてHTEMP Oの生成を確認し、そのGC転化率を測定したところ99%であった。

[0073] 実施例21 [HTEMP Oの製造]

過炭酸ナトリウム2.0mmolの代わりに過ホウ酸ナトリウム3.0mmolを用いた以外は、実施例20と同様の方法、条件で反応を行い、HTEMP OのGC転化率を測定したところ29%であった。

[0074] 実施例21の結果は、酸化剤として、過炭酸ナトリウムの代わりに過ホウ酸ナトリウムを用いた場合でも本発明を実施できることを示している。ただし、実施例20と21の比較より、過炭酸ナトリウムを用いた場合に比べて過ホウ酸ナトリウムを用いた場合の転化率は低く、固体酸化剤の中では、過炭酸ナトリウムが好ましいことが示されている。

[0075] 実施例22 [HTEMP Oの製造]

ハイドロタルサイト粉末（キョーワード500SNG）0.25gとHTEMP R 0.25mmolの混合物を乳鉢で粉砕し、ねじ口試験管に加えた。その後、さらに過炭酸ナトリウム（SPC-G）0.833mmol（H₂O₂を1.25mmol含む）を加えて、粉体状態の反応混合物とした。試験管を振って攪拌した後、50℃に設定した恒温器の中に静置した。48時間後粉体反応混合物を酢酸エチルで抽出しろ過を行った。実施例1と同様にしてHTEMP Oの生成を確認し、その転化率（Conversion）を測定したところ97%であり、選択性は99%であった。

[0076] 比較例5 [HTEMP Oの製造]

ヒドロキシアパタイト（HAp）0.50gとHTEMP R（0.50mmol）粉末をねじ口試験管に加えた。その後、さらに触媒（タングステン酸〔H₂WO₄〕0.05mmol：HTEMP Rに対して10モル%）を加えて、粉体状態の反応混合物とした。さらに35%過酸化水素水（1.50mmol）を加えて、試験管を振ってよく攪拌した後、25℃で静置した。24時間静置後、実施例1と同様にして溶媒による抽出を行い、GC分析を行ったところ、HTEMP Oが転化率97%、選択率99%で生成してい

ることが確認された。

[0077] 比較例 6 [HTEMPOの製造]

炭酸カルシウム (CaCO_3 : 試薬) 0.50 g と HTEMPR (0.50 mmol) 粉末をねじ口試験管に加えた。その後、さらに触媒 (タングステン酸 [H_2WO_4] 0.05 mmol : HTEMPR に対して 10 モル%) を加えて、粉体状態の反応混合物とした。さらに尿素-過酸化水素複合体 (1.50 mmol、Aldrich 社製) を加えて、試験管を振ってよく攪拌した後、35℃で静置した。8時間静置後、実施例 1 と同様にして溶媒による抽出を行い、GC 分析を行ったところ、HTEMPO が転化率 95%、選択率 98% で生成していることが確認された。

[0078] 比較例 5、6 は、触媒 (タングステン酸) を用いる方法である。前記の実施例が示すように本発明によれば、触媒 (タングステン酸) を用いなくても HTEMPO を得ることができる。

[0079] 実施例 23 [TEMPOの製造]

ハイドロタルサイト粉末 (キョーワード 500 SNG) 1.00 g をねじ口試験管に加え、これに脂環式 2 級アミン化合物の 2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン (前記の式 (3) で表される化合物。以下「TEMPR」と表示する) 0.157 g (1.1 mmol) を染みこませた。その後、さらに過炭酸ナトリウム (SPC-G) 0.350 g (2.2 mmol、 H_2O_2 を 3.3 mmol 含む) を加えて、粉体状態の反応混合物とした。試験管を振って攪拌した後、50℃に設定した恒温器の中に 17 時間静置した。その後粉体反応混合物を酢酸エチルで抽出しろ過を行った。溶媒留去により赤褐色固体 0.137 g (粗収率 81.6%) が得られた。GC 分析および IR 分析で市販品 TEMPO と比較分析したところ、TEMPO であることが確認され、前記の実施例と同様な方法によりその GC 転化率及び GC 選択性を測定したところ、GC 転化率は 100% であり、GC 選択性は 99% 以上であった。

[0080] 実施例 24 [TEMPOの製造]

50℃に設定した恒温器の中の静置時間を10時間に変更した以外は、実施例23と同様の反応を行ったところ、TEMPOが得られていることが確認され、そのGC転化率は93%であり、GC選択性は99%であった。

[0081] 実施例25 [TEMPOの製造]

50℃に設定した恒温器の中の静置時間を10時間に変更し、過炭酸ナトリウム（SPC-G）の量を2.0mmolから3.3mmol（H₂O₂を5.0mmol含む）に変更した以外は、実施例23と同様の反応を行ったところ、TEMPOが得られていることが確認され、そのGC転化率は98%であり、GC選択性は99%であった。

[0082] 比較例7 [TEMPOの製造]

ヒドロキシアパタイト（HAp）と触媒（Ce_{tylPy}）₃ [PW₁₂O₄₀] 0.061g（0.020mmol）からなる固体混合物（ノンハライト（登録商標）-WP）1.0gとTEMPR（1.0mmol）、及び35%過酸化水素水（3.0mmol）を加えて、試験管を振ってよく攪拌した後、50℃で静置した。10時間静置後、実施例23と同様にしてそのGC転化率及びGC選択性を測定したところ、GC転化率は85%であり、GC選択性は94%であった。

[0083] 実施例24、25の結果より、前記のHTEMPR（固体）からHTEMPO（固体）の製造の場合と同様に、TEMPO（固体）も、本発明によりTEMPR（液体）から製造できることが示されている。又、実施例24、25と比較例7との比較により、本発明の方法によれば、他の有機化合物の酸化に従来適用されていた方法（比較例7：所謂ノンハライト法）より優れた転化率及び選択性が得られることが示されている。

[0084] 実施例26～28 [TEMPOの製造]

ハイドロタルサイト粉末（キョーワード500SNG）1.0gにTEMPR 1.0mmolをしみこませた。その後、さらに表5に示す酸化剤を表5に示す量（いずれの場合も過酸化水素換算で3.0mmol）加えて、粉体状態の反応混合物とした。試験管を振って攪拌した後、50℃に設定した

恒温器の中に静置した。所定の時間ごとに粉体反応混合物の一部を取って酢酸エチルで抽出した。その後実施例 23 と同様にして GC 転化率を測定した。測定結果を表 5 に示す。

[0085] [表5]

	酸化剤		反応温度 (°C)	反応時間 (Hr)	転化率 (%)
	種類	量 (mmol)			
実施例 26	過炭酸ナトリウム (SPC-G)	2.0	50	5	77
				10	95
実施例 27	35%過酸化水素水	3.0	50	5	68
				10	69
実施例 28	尿素-過酸化水素複合体	3.0	50	5	70
				10	73

[0086] 実施例 26～28 の結果より、酸化剤としては、過炭酸塩の他に、過酸化水素水や尿素-過酸化水素複合体も用いられることが示されている。ただし、過炭酸ナトリウムを用いた場合の方が、他の酸化剤を用いた場合より、高い転化率が得られているので、酸化剤としては、過炭酸塩が好ましいと考えられる。

[0087] 実施例 29～33 [AZADO の製造]

表 6 に示す量のハイドロタルサイト粉末（キョーワード 500 SNG）と脂環式 2 級アミン化合物（固体基質）の AZAD 粉末 0.25 mmol とを混合し、ねじ口試験管に加えた。その後、さらに過炭酸ナトリウム（SPC-G）を表 6 に示す量加えて、粉体状態の反応混合物とした。試験管を振って攪拌した後、50℃に設定した恒温器の中に表 6 に示す時間静置した。所定の時間ごとに粉体反応混合物の一部を取って酢酸エチルで抽出した。抽出液を GC により標準品と比較分析したところ、AZADO であることが確認

された。前記の実施例と同様な方法によりそのGC転化率及びGC選択性を測定した。その結果を表6に示す。

[0088] [表6]

	ハイドロタル サイト添加量 (g)	過炭酸ナトリ ウム添加量 (mmol)	反応 温度 (°C)	反応 時間 (Hr)	転化率 (%)	選択性 (%)
実施例29	0.30	0.50 [3]*	50	6	74	68
				22	95	84
				26	96	89
実施例30	0.25	0.83 [5]*	50	6	95	86
				24	98	90
実施例31	0.50	0.83 [5]*	50	6	95	92
				24	97	95
実施例32	0.50	1.00 [6]*	50	6	95	96
				24	100	97
実施例33	0.375	1.00 [6]*	50	6	95	94
				24	100	97

*：[]内は、過炭酸ナトリウム中の含まれている過酸化水素（過炭酸ナトリウム1モルに対して1.5モル）のAZADに対するモル比を表す。

[0089] 比較例8 [AZADOの製造]

ヒドロキシアパタイト（HAp）0.25gとAZAD 粉末0.25mmolをねじ口試験管に加えて、混合した。その後、さらに触媒（タングステン酸 $[H_2WO_4]$ 0.025mmol：AZADに対して10モル%）を加えて、粉体状態の反応混合物とした。さらに35%過酸化水素水（1.00mmol）を加えて、試験管を振ってよく攪拌した後、25°Cで静置した。3時間静置後、実施例29と同様にして生成物の単離を行い、AZADOであることを確認した。前記の実施例と同様な方法によりそのGC転化率及びGC選択性を測定したところ、GC転化率は81%、GC選択率は93

%であった。

[0090] 比較例 9 [A Z A D O の製造]

35%過酸化水素水の添加量を1.00mmolから0.75mmolとし、静置時間を3時間から12時間に変更した以外は、比較例8と同様の反応を行ったところ、GC転化率は79%であり、GC選択性は96%であった。

[0091] 実施例29～33の結果より、前記のHTEMPRからHTEMPOの製造の場合と同様に、AZADOも、本発明によりAZADから製造できることが示されている。又、比較例8、9の結果より、有機化合物の酸化に従来適用されていた方法では、GC転化率は80%程度しか得られないことが示されているが、実施例29～33の結果より、本発明の方法によれば、100%近い優れた転化率が得られることが示されている。

[0092] 実施例34 [HTEMPOの合成]

ハイドロタルサイト粉末（キョーワード500SNG、協和化学工業社製、MgO/AI₂O₃の比：6.0）2.01gと脂環式2級アミン化合物4-ヒドロキシー-2,2,6,6-テトラメチルピペリジン（HTEMPR）粉末0.313g（2.00mmol）をねじ口試験管に加えた。その後、さらに過炭酸ナトリウム（三菱ガス化学社製：SPC-G（粉体））1.047g（6.67mmol、H₂O₂を10.0mmol含む）を加えて、粉体状態の反応混合物とした。試験管を振って攪拌した後、70℃に設定した恒温器の中に静置した。10時間後、粉体反応混合物を酢酸エチルで抽出し、ろ過を行った。溶媒を留去して赤橙色固体0.300g（粗収率：87.9%）を得た。GC転化率は95%であり（4%は原料）、選択性は99%以上であった。

[0093] 実施例35 [ハイドロタルサイトのリユース1回目]

実施例34における酢酸エチル抽出後に残った固体粉末から、過炭酸ナトリウム酸化剤およびそれに由来する炭酸ナトリウムを水洗して取り除いた。100℃で数時間乾燥を行い、ハイドロタルサイト粉末1.940gを得た。

。この回収したハイドロタルサイト粉末を用いて、再度同様に粉体反応によるHTEMPROの合成を行った。すなわち、この粉体に、HTEMPRO 0.315 g (2.00 mmol) および過炭酸ナトリウム 1.048 g (6.67 mmol、 H_2O_2 を10.0 mmol含む)を加えて、粉体状態の反応混合物とした。70℃で10時間静置した。上記と同様の操作を行って、赤橙色固体 0.327 g (粗収率：94.7%)を得た。GC転化率は86% (13%は原料)、選択性は99%以上であった。

[0094] 実施例36 [ハイドロタルサイトのリユース2回目]

実施例35において抽出後に残った固体粉末から同様の操作でハイドロタルサイト粉末 1.792 gを回収した。これに、HTEMPRO 0.283 g (1.80 mmol) および過炭酸ナトリウム 0.939 g (6.00 mmol、 H_2O_2 を9.0 mmol含む)を加えて、粉体状態の反応混合物とした。70℃で10時間静置した。同様の操作を行って、赤橙色固体 0.292 g (粗収率：94.3%)を得た。GC転化率は91% (9%は原料)、選択性は99%以上であった。

請求の範囲

- [請求項1] ハイドロタルサイトからなる固体分散相中に、脂環式2級アミン化合物及び酸化剤を混合して、前記脂環式2級アミン化合物を、前記固体分散相中で酸化することを特徴とする脂環式N-オキシル化合物の製造方法。
- [請求項2] 脂環式2級アミン化合物が、2-アザアダマンタン骨格を有する化合物であることを特徴とする請求項1に記載の脂環式N-オキシル化合物の製造方法。
- [請求項3] 脂環式2級アミン化合物が、テトラメチルピペリジン又はヒドロキシテトラメチルピペリジンであることを特徴とする請求項1に記載の脂環式N-オキシル化合物の製造方法。
- [請求項4] 前記酸化剤が、過炭酸塩、過酸化水素水及び尿素-過酸化水素複合体からなる群より選ばれることを特徴とする請求項1ないし請求項3のいずれか1項に記載の脂環式N-オキシル化合物の製造方法。
- [請求項5] 前記酸化剤が過炭酸ナトリウムであることを特徴とする請求項4に記載の脂環式N-オキシル化合物の製造方法。
- [請求項6] 前記酸化剤の添加量が、酸化剤中に含まれている過酸化水素の量に換算して、脂環式2級アミン化合物に対して2～10倍モルであることを特徴とする請求項4又は請求項5に記載の脂環式N-オキシル化合物の製造方法。
- [請求項7] 固体分散相の添加量が、脂環式2級アミン化合物1ミリモルに対して0.4～2.0gであることを特徴とする請求項4ないし請求項6のいずれか1項に記載の脂環式N-オキシル化合物の製造方法。
- [請求項8] ハイドロタルサイトからなる固体分散相中に、脂環式2級アミン化合物及び酸化剤を混合して、前記脂環式2級アミン化合物を、前記固体分散相中で酸化する工程、
 前記酸化後、脂環式N-オキシル化合物を溶解する有機溶媒により固体分散相の抽出を行う工程、

抽出液より脂環式N－オキシル化合物を回収する工程、及び
前記抽出後の固体分散相を水洗する工程、及び
前記水洗後の固体分散相に脂環式2級アミン化合物及び酸化剤を混合して、前記脂環式2級アミン化合物を、前記固体分散相中で酸化する工程、を有することを特徴とする脂環式N－オキシル化合物の製造方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2013/067699

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D211/92(2006.01)i, C07D451/14(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D211/92, C07D451/14

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2013
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2013	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2013

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS/REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 1683414 A (EAST CHINA NORMAL UNIVERSITY), 19 October 2005 (19.10.2005), examples 1 to 11 (Family: none)	1-8
X	JP 2003-300949 A (Council of Scientific and Industrial Research), 21 October 2003 (21.10.2003), examples 28 to 30 & US 6617454 B1 & EP 1348692 A1	1-8
X	JP 2002-234867 A (Council of Scientific and Industrial Research), 23 August 2002 (23.08.2002), examples 41 to 42 & US 6323367 B1 & US 2002/0095055 A1 & EP 1209148 A1 & EP 1213280 A2	1-8

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ 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 application or patent 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
10 September, 2013 (10.09.13)

Date of mailing of the international search report
17 September, 2013 (17.09.13)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2013/067699

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2008/093711 A1 (Osaka University), 07 August 2008 (07.08.2008), entire text & US 2010/0113807 A1	1-8
A	JP 2004-149513 A (Sumitomo Chemical Co., Ltd.), 27 May 2004 (27.05.2004), entire text & JP 2003-286242 A & WO 2003/062193 A1	1-8
A	WO 2011/125437 A1 (Dai-Ichi Kogyo Seiyaku Co., Ltd.), 13 October 2011 (13.10.2011), entire text & JP 2011-219382 A & JP 2011-219381 A	1-8

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（I P C））
Int.Cl. C07D211/92(2006.01)i, C07D451/14(2006.01)i

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（I P C））

Int.Cl. C07D211/92, C07D451/14

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年
日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 1 3 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 1 3 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 1 3 年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

CAplus/REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X	CN 1683414 A (EAST CHINA NORMAL UNIVERSITY) 2005. 10. 19, 実施例 1 ~ 1 1 等 (ファミリーなし)	1-8
X	JP 2003-300949 A (カウンスル オブ サイエнтиフィク アンド インダストリアル リサーチ) 2003. 10. 21, 例 2 8 ~ 3 0 等 & US 6617454 B1 & EP 1348692 A1	1-8
X	JP 2002-234867 A (カウンスル オブ サイエнтиフィク アンド	1-8

☒ C 欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の 1 以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

1 0 . 0 9 . 2 0 1 3

国際調査報告の発送日

1 7 . 0 9 . 2 0 1 3

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁（I S A / J P）

郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5

東京都千代田区霞が関三丁目 4 番 3 号

特許庁審査官（権限のある職員）

早川 裕之

4 P

4 5 0 0

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 9 2

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
	インダストリアル リサーチ) 2002.08.23, 例 4 1 ~ 4 2 等 & US 6323367 B1 & US 2002/0095055 A1 & EP 1209148 A1 & EP 1213280 A2	
A	WO 2008/093711 A1 (国立大学法人大阪大学) 2008.08.07, 全文 & US 2010/0113807 A1	1-8
A	JP 2004-149513 A (住友化学工業株式会社) 2004.05.27, 全文 & JP 2003-286242 A & WO 2003/062193 A1	1-8
A	WO 2011/125437 A1 (第一工業製薬株式会社) 2011.10.13, 全文 & JP 2011-219382 A & JP 2011-219381 A	1-8