

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.⁶
C07D 213/54

(11) 공개번호 특1999-0082368
(43) 공개일자 1999년11월25일

| | | | |
|---------------|--|-------------|---------------|
| (21) 출원번호 | 10-1998-0706098 | (87) 국제공개번호 | WO 1997/29087 |
| (22) 출원일자 | 1998년08월07일 | (87) 국제공개일자 | 1997년08월14일 |
| 번역문제출일자 | 1998년08월07일 | | |
| (86) 국제출원번호 | PCT/US1997/01657 | | |
| (86) 국제출원출원일자 | 1997년02월04일 | | |
| (81) 지정국 | AP ARIPO특허 : 케냐 레소토 말라위 수단 스와질랜드 케냐 EA 유라시아특허 : 아르메니아 아제르바이잔 벨라루스 EP 유럽특허 : 오스트리아 벨기에 스위스 독일 덴마크 스페인 핀란드 프랑스 영국 그리스 이탈리아 룩셈부르크 모나코 네덜란드 포르투갈 오스트리아 스위스 독일 덴마크 스페인 핀란드 영국 국내특허 : 아일랜드 알바니아 오스트레일리아 보스니아-헤르체고비나 바베이도스 불가리아 브라질 캐나다 중국 쿠바 체코 에스토니아 그 루지아 헝가리 이스라엘 아이슬란드 일본 | | |
| (30) 우선권주장 | 60/011,424 1996년02월09일 미국(US) | | |
| (71) 출원인 | 레일리 인더스트리즈, 인코포레이티드 폴락 로버트 미국 인디애나주 46204 인디애나폴리스 노쓰 메리디언 스트리트 300 수트 1500 | | |
| (72) 발명자 | 카오 웨이 미국 인디애나주 46224 인디애나폴리스 웨스트레이크 노오쓰 드라이브6015 아파트먼트 디 카타우 로버트 에이. 미국 인디애나주 46227 인디애나폴리스 사우쓰우드드라이브 1099 크레일리스 조지 미국 인디애나주 46077 지온스빌 센추리 오크스 드라이브 557 | | |
| (74) 대리인 | 이병호 | | |

심사청구 : 없음

(54) 실질적인 단열 상태하에서의 시아노피리딘의 연속적인 가수분해방법

요약

본 발명은 치환 및 비치환된 시아노피리딘을 염기의 존재하에 실질적인 단열 상태하에서 가수분해시켜 피리딘 치환된 아미드 및/또는 피리딘 치환된 카복실산을 제조하는 바람직한 방법에 관한 것이다. 바람직한 방법은 캐스케이드 반응 용기, 루프형 반응기 또는 유동관 반응기를 포함한 각종 연속 반응기에서 수행할 수 있다. 더욱 바람직하게는 B-비타민 복합체의 중요 일원으로 제공되는, 니코틴아미드 및 니아신의 효율적이고 유리한 제조 방법을 제공한다.

명세서

기술분야

본 발명은 시아노피리딘의 연속적인 가수분해 방법, 특히 실질적인 단열 상태하에서의 시아노피리딘의 연속적인 가수분해 방법에 관한 것이다. 가수분해 조건을 조절하여 주 생성물로서 아미드, 카복실산 또는 이들의 혼합물을 제조할 수 있다.

시아노피리딘의 가수분해로부터 생성되는 몇몇 생성물은 공지되어 있는 상업적인 생성물이다. 예를 들어, 피리딘 치환된 아미드 및 카복실산은 중요한 비타민, 약물에 대한 전구체 및 화학적 중간체이다. 아미드 분야에 있어서, 가장 알려진 예로는 니아신아미드(니코틴아미드 및 3-피리딘 카복스아미드로도 공지되어 있음)가 있으며 카복실산 분야에 있어서, 가장 알려진 예로는 니아신(니코틴산 및 3-피리딘 카복실산으로도 공지되어 있음)이 있다. 둘다 통상적으로 비타민 B₃로 언급되는 니아신아미드 및 니아신은 B-비타민 복합체 및 조효소 I 및 II의 전구체이고, 사람 및 동물의 식이에 있어서 중요한 보조제이다. 비타민 B₃ 결핍으로 인한 미국내에서의 펠라그라 관련 사망은 1929년 7,358건에서 1956년 70건으로 떨어졌는데, 이는 주로 비타민 B₃ 섭취량의 증가에 따른 결과이다. 비타민 B₃가 보강된 식이를 하는 동물에서는 성장 속도가 더 높아지고, 반추 동물에서는 우유 생산성이 또한 더 높아진다. 1985년에, 미국내 니아신아미드 및 니아신 시장은 6,700미터톤으로 추정된다[참조 문헌: Kirk-Othmer, Encyclopedia of Chemical

Technology, Third Edition, Vol. 24, pages 59-93 for a general discussion of the B₃ vitamins]. 이소니코틴산 하이드라지드(이소니아지드)에 대한 전구체인 이소니코틴산 및 결핵 치료에 사용되는 관련 약물은 4-시아노피리딘의 가수분해에 의해 제조할 수 있다.

이들 화합물에 대한 제조 방법의 경우, 시아노피리딘을 주로 화학양론적 과량의 염기에 대한 촉매로 배치식 및 연속식 공정에서 가수분해시킨다. 주로 보고된 방법은 배치식 공정이었다. 예를 들면, 1:(0.03 내지 0.075) 몰비의 수산화나트륨의 존재하에 120°C 내지 170°C의 온도에서 4-시아노피리딘을 가수분해시켜 이소니코틴아미드를 수득하는 방법이 보고된 바 있다[참조 문헌: U.S.S.R. SU 1,553,531(1990); CA:113:78174f(1990)]. 유사하게, 2-시아노피리딘을 1:(0.03 내지 0.20)의 몰비로 수산화나트륨과 100 내지 130°C 범위의 온도에서 반응시켜 2-피콜린아미드를 수득하는 방법이 보고된 바 있다[참조 문헌: U.S.S.R. SU 1,553,530(1990); CA:113:78173e(1990)]. 4-시아노피리딘:수산화나트륨의 몰비가 1:(1.5 내지 1.75)이고 가수분해 온도가 50 내지 80°C인 경우, 보고된 가수분해 생성물은 이소니코틴산이다[참조 문헌: U.S.S.R. SU 1,288,183; CA:106:176187n(1987)]. 3-시아노피리딘을 과량의 암모니아를 사용하여 107°C 내지 109°C에서 12시간 동안 가수분해시켜 니코틴아미드와 니아신의 혼합물이 수득하는 것이 보고된 바 있다[참조 문헌: J. Am Chem. Soc. 65, 2256-7 (1943)]. 또 다른 변형법으로, 중합체성 염기인 Dowex 1X4(수산화물 형태)를 사용하여 3-시아노피리딘을 가수분해시켜 니코틴아미드를 수득하는 것이 보고된 바 있다[참조 문헌: 네덜란드 특허권 제7706612-A; CA:90:186814e]. 미국 특허 제4,314,064호에는 시아노피리딘 각 100몰에 대해 알칼리 금속 수산화물 0.3 내지 3.0몰을 사용하여 3 내지 20바아의 압력에서 설정한 반응 온도를 유지하기 위하여 가열 또는 냉각시키면서 3-시아노피리딘을 연속적으로 가수분해시키는 것이 기술되어 있다. 유사하게, 3-시아노피리딘을 연속적인 공정으로 수성 암모니아와 1:0.5의 몰비로 40 내지 50분의 접촉시간 동안 200 내지 260°C에서 반응시켜 니코틴아미드를 수득하는 것이 보고된 바 있다[참조 문헌: Journal of Applied Chemistry of the USSR(English Translation: 45:2716-2718(1972)].

염기 존재하의 시아노피리딘의 수화에 대한 대안으로, 세균 및 효소적 가수분해 방법이 연구되었다. Sumitomo Chemical Company Ltd.에 양도된 미국 특허 제5,395,758호에는 아그로박테리움(Agrobacterium) 세균의 배양액을 사용하여 2-, 3-, 및 4-시아노피리딘을 이들에 상응하는 아미드로 전환시키는 방법이 기술되어 있다. Nitto Chemical Ind. Co. Ltd.에 양도된 일본 특허 제9300770000호에는 코리네박테리움(Corynebacterium) 또는 노카르디아(Nocardia) 세균의 작용을 이용하여 3- 및 4-시아노피리딘을 포함한 방향족 니트릴을 수화시켜 매우 선택적으로 상응하는 방향족 아미드를 수득하는 방법이 기술되어 있다.

이런 배경에 비추어 또한 높은 수율 및 높은 생성물 선택성을 제공하면서 생산성을 증가시키는 시아노피리딘의 연속적인 가수분해 방법에 대한 필요성이 요구되고 있다. 또한, 연속적인 방법은 입수가 용이한 출발 물질을 사용하고, 최소의 조정을 필요로 하는 단순한 장치로 작동시킬 수 있어야 한다. 본 발명은 이들 필요성에 초점을 맞춘다.

발명의 요약

본 발명의 특징은 시아노피리딘의 연속적인 가수분해를 염기의 존재하에 실질적인 단열 상태에서 수행하여 높은 수율과 선택성으로 생산율을 놀라울 정도로 증가시키는 강력한 반응을 제공할 수 있는 발견이라는 것이다. 따라서, 본 발명의 바람직한 양태는 2종 이상의 공급 스트림을 합하여 시아노피리딘, 물, 및 염기(예를 들면, 암모니아, 알칼리 금속 수산화물 또는 알칼리 금속 탄산염)를 함유하는 반응 혼합물을 형성하고, 반응 혼합물을 실질적인 단열 상태에서 반응시킴으로써 시아노피리딘(예를 들면, 2-, 3-, 또는 4-시아노피리딘)을 연속적으로 가수분해시키는 공정을 제공한다. 본 발명의 공정은 예를 들어, 단순 유동관을 포함한 각종 연속 시스템에서 수행할 수 있으며, 개시 온도외에는 온도 조절을 필요로 하지 않으며, 1분 미만으로 실질적으로 완결시킬 수 있다. 제시한 시아노피리딘에 대해 요구되는 개시 온도는 사용되는 염기 및 염기 대 시아노피리딘의 비율외에 가수분해에 대한 시아노피리딘의 반응성 및 이의 농도의 함수이다. 염기 대 시아노피리딘의 비율은 또한 주 생성물이 아미드인지 카복실산인지에 대해 영향을 미친다. 2-시아노피리딘, 3-시아노피리딘 및 4-시아노피리딘의 바람직한 가수분해를 조절하여 기대하지 않은 높은 선택성과 놀라울 정도의 짧은 반응 시간으로, 매우 높은 생산율로 피콜린아미드, 피콜린산, 니코틴아미드, 니아신, 이소니코틴아미드 또는 이소니코틴산을 생산할 수 있다.

본 발명의 또다른 바람직한 양태는, 스트림중 1개 이상이 약 20 내지 약 300°C의 온도로 가열된, 시아노피리딘을 함유하는 제1 스트림과 물 및 염기를 함유하는 제2 스트림을 합하는 단계, 및 이들을 합한 후 스트림을 반응대에 통과시켜 실질적인 단열 상태에서 가수분해가 진행시키는 단계를 포함하는 공정을 제공한다. 제1 스트림은 용융물로서 시아노피리딘만을 포함할 수 있거나 추가로 물 및/또는 다른 비-방향성 용매를 포함할 수 있다. 일련의 캐스케이드 반응기, 루프형 반응기, 또는 유동관을 포함한 수개의 반응기 디자인이 적합한 반응대를 제공할 수 있지만, 유동관이 바람직하다. 바람직한 가수분해 반응은 3-시아노피리딘을 수산화나트륨 또는 수산화칼륨과 같은 알칼리 금속 수산화물로 가수분해시켜 높은 수율과 최소의 불순물을 갖는 전환율로 니코틴아미드 또는 니아신을 수득하는 것이다.

발명의 상세한 설명

본 발명의 원리의 이해를 증진시킬 목적으로, 본 발명의 특정 양태를 참고로 하며 이들 기술하기 위하여 특정 언어가 사용된다. 그렇지만, 이는 본 발명의 범주를 이로 제한하고자 함은 아니며, 본 발명의 원리의 변형, 추가의 개질 및 적용과 같은 것은 본 발명 관련 분야의 숙련자에게 있어서 통상적인 것으로 판단될 것이다.

상기한 바와 같이, 본 발명은 높은 수율과 선택성으로 생산율을 놀라울 정도로 증가시키는, 염기 존재하에 실질적인 단열 상태에서 시아노피리딘의 연속적인 가수분해를 위한 독특한 공정을 제공한다. 이에 대하여, 용어 '실질적인 단열 상태'란 가수분해 반응에 의해 발생하는 열이 거의 모두 반응 기간 동안 반응 혼합물내에 보유되는 상태를 의미한다. 즉, 반응 기간 동안 반응대내에서 합한 반응물을 냉각시키기 위한 노력을 실질적으로 하지 않는다. 그 결과, 가수분해 반응으로부터의 열이 통상적으로 주변 영역으로 발산될 수 있는 것보다 더 빠르게 발생하여 반응대내의 반응 혼합물의 온도가 가수분해 반응의 비조절

된 발열에 의해 발생하는 온도에 실질적으로 도달하게 된다. 전형적으로, 반응 혼합물의 온도가 약 20°C 이상까지 상승한다. '반응대'란 염기와 합한 시아노피리딘이 가수분해 생성물을 생산하는 신속한 발열 반응을 수행하는 연속 반응기내의 영역을 포함하는 것을 의미한다. 본 출원의 바람직한 공정은 각종 연속 시스템에서 수행할 수 있으며, 유속과 개시 온도의 조절만을 필요로 하며, 개시후 약 30초 미만에 완결된다.

상기 바람직한 공정의 양태에 따른 시아노피리딘의 연속적인 가수분해로 주로 아마이드, 카복실산 또는 이들의 혼합물이 생산된다. 2-, 3-, 및 4-시아노피리딘을 본 출원의 바람직한 공정으로 가수분해시켜 피콜린아미드, 피콜린산, 니코틴아미드, 니아신, 이소니코틴아미드 및 이소니코틴산을 수득한다. 또한, 각종 치환 및 비치환된 시아노피리딘이 또한 본 발명에서 사용하기에 적합하다. 대표적인 치환체에는 탄소수 약 9 이하의 알킬, 아릴, 시아노, 아미노, 알킬아미노, 하이드록시, 및 할로(예, -Cl, 및 -Br) 등과 같은 그룹이 포함된다. 적합한 치환체는 가수분해 반응 결과로 변함없이 유지될 수 있거나 가수분해 반응중에 신규한 치환체로 변환될 수 있다. 본 발명의 가수분해 방법에 사용하기에 바람직한 시아노피리딘으로는 비치환된 시아노피리딘(2-시아노피리딘, 3-시아노피리딘, 및 4-시아노피리딘) 및 가수분해 반응을 유해하게 방해하지 않으며 상업적으로 입수가능하거나 당해 분야 및 문헌에 공지된 방법으로 수득할 수 있는, 추가의 그룹 4개 이하로 치환된 시아노피리딘이 있다. 더욱 바람직한 시아노피리딘은 비치환된 2-시아노피리딘, 3-시아노피리딘, 및 4-시아노피리딘으로, 예를 들면, Reilly Industries, Inc.(Indianapolis, Indiana and the Cambrex Corporation, East Rutherford, New Jersey 소재)로부터 수득할 수 있는 것들이 있다. 본 발명에 있어서 필수적인 것은 아니나, 사용되는 시아노피리딘은 고순도, 예를 들어 약 95% 내지 약 99.9% 이상인 것이 바람직하다.

각종 염기가 가수분해 반응을 촉진시키는 것은 공지되어 있으며 본 발명의 광의적 양태에 있어서 사용되는 특정 염기가 중요한 것은 아니다. 본 발명에서 사용하기에 적합한 염기에는 일반적으로 시아노피리딘의 가수분해를 가속화하는 수성 가수분해 시스템과 양립할 수 있는 염기가 포함된다. 본 발명에서 사용하기에 바람직한 염기는 암모니아, 수산화나트륨 또는 수산화칼륨과 같은 알칼리 금속 수산화물 및 탄산나트륨 또는 탄산칼륨과 같은 알칼리 금속 탄산염이 있다. 요구되는 것은 아니지만, 염기는 통상적으로 용액중에, 더욱 바람직하게는 수중에 사용된다. 바람직한 염기 수용액은 염기를 약 5 내지 약 50중량%로 함유한다.

본 발명의 공정은 시아노피리딘에 대한 물의 양을 변화시키며 수행하여 반응 생성물을 조절하고, 반응기를 통한 생성물 유동을 향상시키고, 비조절된 발열성 가수분해 반응에 의해 일어나는 온도 상승 크기에 영향을 준다. 반응 생성물을 조절하기 위한 바람직한 물의 양은 가수분해를 수행하는 시아노피리딘당의 시아노 그룹의 수 및 아마이드 또는 카복실산 그룹이 요구되는 지에 따라 다르다. 수하의 경우, 각각의 시아노 그룹은 물 분자 1개와 반응하여 아마이드 그룹을 생성하고, 물 분자 2개와 반응하여 카복실산 그룹을 생성한다. 그 결과, 생성물 조절을 위해 사용되는 시아노피리딘 몰당 바람직한 물의 몰수는 (a) 1로 곱한 아마이드 그룹으로 가수분해시킬 시아노 그룹의 수, 및 (b) 2로 곱한 카복실산 그룹으로 가수분해시킬 시아노 그룹의 수를 가함으로써 각각의 시아노피리딘에 대해 결정할 수 있다. 바람직한 방법의 경우, 약 6배 이상의 물이 전형적으로 사용된다. 별도로, 시아노피리딘과 염기 또는 이들의 일부 혼합물을 함께 가할 수 있다. 전형적으로, 물은 공급용 시아노피리딘 및 염기 모두와 함께 본 발명의 공정에 가해진다. 바람직한 시아노피리딘 용액은 수중에 시아노피리딘이 약 20 내지 약 85중량%이며, 아마이드 및 카복실산 형성의 경우, 시아노피리딘 용액은 시아노피리딘을 약 35 내지 약 70중량%로 함유하는 것이 바람직하다.

바람직한 방법에서, 시아노피리딘, 염기 1종 이상, 및 충분한 양의 물을 연속적인 방식으로 합하여 추가로 가열하지 않고도 가수분해를 개시하고 유지하기에 충분하며 시아노피리딘의 신속한 가수분해를 일으키기에 충분한 초기 온도에서 반응 혼합물을 수득한다. 상기 초기 온도를 본 명세서에서는 개시 온도로 언급한다. 가수분해를 개시하기 위해 가열이 필수적인 경우, 1개 이상의 반응물 스트림을 반응 혼합물이 개시 온도에 도달하여 반응물 스트림과 합할시 즉시 가수분해를 시작하기에 충분한 온도로 예열시킬 수 있다. 필요한 가열량은 합할 각종 스트림의 양과 열용량 뿐만 아니라 반응물의 농도의 함수이다. 시아노피리딘이 약 20 내지 약 85 중량% 범위인 시아노피리딘 수용액의 경우, 약 20 내지 약 300°C 범위의 개시 온도가 충분한 것으로 입증되었다. 아마이드를 형성할 경우, 약 60 내지 약 140°C의 개시 온도가 가장 바람직한 반면, 카복실산을 형성할 경우, 약 60 내지 약 200°C의 개시 온도가 가장 바람직하다. 유사한 방법에서, 가수분해는 신속하고 발열성이므로, 반응대내의 혼합 반응물 스트림의 온도를 신속하게 상승시킨다. 예를 들면, 더욱 유리한 방법에서는, 가수분해 반응에 의해 반응 혼합물의 온도를 약 200°C 이상까지 상승시켜 반응이 약 30초 미만, 전형적으로 약 5초 미만내에 완결시킨다.

염기의 선택 및 시아노피리딘에 대한 이의 양을 조절하여 생성물이 주로 바람직한 아마이드 또는 바람직한 카복실산을 함유하도록 할 수 있다. 수산화나트륨 및 수산화칼륨과 같이 보다 강한 염기의 경우 염기의 양이 더 적은 것이 적합한 반면, 암모니아와 같이 보다 약한 염기의 경우 보다 많은 양의 염기가 요구된다. 목적하는 생성물 또는 생성물 혼합물을 성취하기 위한 이들 인자의 조절은 본 발명에서 제시된 기술 분야의 숙련가의 이해 범위내에 있다. 염기가 1염기성 또는 2염기성일 수 있으며 시아노피리딘이 시아노 그룹을 1개 이상의 가질 수 있기 때문에, 이들 반응물의 상대적인 양은 당량으로 효과적으로 이해될 수 있다. 염기의 당량수는 염기의 몰수(통상적인 방법으로 측정)를 반응할 염기의 몰당 양성자수로 곱하여 측정할 수 있다. 시아노피리딘의 당량수는 시아노피리딘의 몰수(통상적인 방법으로 측정)를 존재하는 시아노 그룹의 수로 곱하여 측정할 수 있다. 염기 대 시아노피리딘의 비율은 시아노피리딘 당량당 염기의 당량수의 비율이다. 바람직한 방법에서, 염기 대 시아노피리딘의 비율은 목적하는 가수분해 생성물, 사용되는 염기의 강도 및 존재하는 물의 양에 따라서 변화될 수 있다. 일반적으로, 염기 당량 대 시아노피리딘의 당량비가 약(0.01 내지 50):100일 때 아마이드 형성이 잘되고, 염기 당량 대 시아노피리딘의 당량비가 약(50 내지 200):100일 때 산 형성이 잘된다.

본 발명의 연속적인 가수분해를 캐스케이드 반응 용기, 루프형 반응기 또는 유동관과 같은 각종 통상적인 연속식 가공 장치로 수행할 수 있지만, 유동관 반응기가 바람직하다. 바람직한 방법의 경우, 합한 스트림이 개시 온도에 도달하도록 반응물 스트림중 1개 이상에 충분한 열을 가하면서 시아노피리딘, 물, 및 염기를 함께 함유하는 2개 이상의 반응물 스트림을 반응기에 공급한다. 요구되는 것은 아니나, 반응물 스트림을 반응기에 투입시키기 직전에 또는 반응기의 초기 단계로서 혼합 영역에 통과시킬 수 있다. 혼

합 영역은 당해 분야에 공지된 충전 물질 또는 기타 기계적 형태를 함유하는 영역인, 정적 혼합기를 포함할 수 있다. 반응기는 또한 상압 또는 대기압 이상으로 설정된 압력에서 작동하도록 장치되어 있을 수 있다. 가수분해의 비조정된 발열성 때문에, 대기압 이상에서 작동할 수 있도록 고안된 반응기는 일반적으로 캐취 포트에 배출구가 나 있으며 반응기의 압력 제한치 이하로 설정된 압력 경감 밸브가 장치되어 있다. 가수분해 후, 반응 생성물을 반응기로부터 배출시켜 추가 가공을 위하여 수집기로 통과시키거나 회수 시스템으로 직접 통과시킬 수 있다.

바람직한 연속 방법의 경우, 전형적으로 높은 생산율, 선택성, 및 수율이 수득된다. 예를 들어, 3-시아노피리딘의 가수분해에 의한 니코틴아미드 형성의 경우, 반응기 용적당 시간당 약 200 내지 약 수천 kg 범위의 생산율을 수득할 수 있으며, 현재의 시스템에서 본 발명자의 연구의 경우 약 200 내지 약 1000 kg/시간/ℓ, 더욱 통상적으로는 약 400 내지 약 900 kg/시간/ℓ가 용이하게 성취된다. 3-시아노피리딘을 니아신으로 가수분해시키는 경우에도 유사한 생산율일 수 있으며 유사한 생산율이 수득된다. 바람직한 연속 방법을 이용하는 아미드 및 카복실산 수율 범위는 전형적으로 약 95 내지 약 99.5%이며, 남아 있는 비반응 니트릴은 통상적으로 약 0 내지 약 0.2%이다. 아미드 또는 카복실산인 부산물의 범위는 통상적으로 약 1 내지 약 5%이다.

연속적인 가수분해로부터의 생성물은 통상적인 방법으로 분리시킬 수 있다. 이들 방법에는 공지된 배치식 또는 연속식 결정화법, 배치식 또는 연속식 증발 공정, 또는 이들의 혼합 방법이 포함된다. 사료 등 급용으로 적합한 니아신아미드는 예를 들어, 미국 특허 제4,314,064호에 기술된 바와 같은, 낙하 필름 증발기 및 냉각 벨트 기술을 이용하여 가수분해 혼합물을 연속적으로 탈수 또는 건조시켜 수득할 수 있다. 카복실산 생성물은 먼저 염기성 염을 산과 반응시키고 유리 카복실산을 결정화와 같은 통상의 방법으로 분리시켜 회수할 수 있다. 본 발명의 방법으로 수득한 가수분해 생성물은 비타민(즉, 니아신아미드 및 니아신), 예를 들어, 농업 및 제약 공업에서 사용되는 생성물의 제조시 화학적 중간체로서 유용하다.

본 발명 및 이의 바람직한 특성 및 양태의 추가적인 이해를 증진시키기 위하여 다음 실시예를 제시한다. 그러나, 이들 실시예는 설명을 위한 것이며, 특성상 본 발명을 제한하는 것이 아님을 이해할 것이다.

실시예

실시예 1 내지 10은 캐스케이드 반응 용기의 제1 단계를 시뮬레이트하기 위하여 1ℓ 오토클레이브에서 수행한다. 실시예 11 내지 14는 유동관 반응기에서 수행한다. 피리딘 치환된 카복실산을 수득하기 위한 가수분해 반응은 두 반응기 모두에서 유사한 결과를 수득하였다. 그러나, 아미드 형성의 경우, 보다 우수한 선택성은 유동관 반응기에서 수득되었다. 모든 실시예의 경우 용액의 조성은 중량%로 제공된다.

실시예 1 내지 10

표 1에 나타내어 있는 실시예 1 내지 10을 다음 공정을 이용하여 수행한다. 표시된 시아노피리딘('CN'으로 생략함)의 수용액을 가열 맨틀이 장착된 교반식 스테인레스강 오토클레이브에서 개시 온도로 가열하고, 가열을 중단한 다음 표시된 염기의 수용액을 신속하게 주입한다(전형적으로 5초 미만). 반응 혼합물의 온도가 떨어지기 시작할 때, 최대 온도를 표시하고, 가열 맨틀을 떨어뜨려 오토클레이브를 냉수 중에서 신속하게 냉각시킨다. 반응 혼합물을 HPLC로 분석하여 상응하는 아미드, 카복실산 및 시아노피리딘의 양을 측정한다. 실시예 1 내지 10에서 증명되는 바와 같이, 시아노피리딘 농도, 염기의 선택, 염기의 양, 및 개시 온도를 실질적인 단열 상태하에서의 시아노피리딘의 가수분해에서 조절하여 피리딘 치환된 아미드 및 카복실산을 생산할 수 있다. 상기 조건의 선택으로 피리딘 치환된 아미드 또는 카복실산을 높은 수율로 생산한다.

[표 1]

| 실시예 번호 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|------------|-------|-------|-------|---------|---------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|---------------------------------|
| 시아노피리딘 | 3-CN | 3-CN | 3-CN | 3-CN | 3-CN | 4-CN | 4-CN | 2-CN | 3-CN | 2-CN |
| -농도 | 42.3% | 65.2% | 77.3% | 22.1% | 63.3% | 51.8% | 63.7% | 51.8% | 51.8% | 51.8% |
| -양, ml | 182 | 177 | 174 | 177 | 152 | 186 | 151 | 186 | 186 | 186 |
| 염기 | NaOH | NaOH | NaOH | NaOH | NaOH | NH ₃ | NH ₃ | NH ₃ | NH ₃ | Na ₂ CO ₃ |
| -농도 | 10% | 10% | 10% | 40% | 40% | 29% | 29% | 29% | 29% | 15% |
| -양, ml | 12 | 18 | 21 | 28 | 70 | 10 | 60 | 10 | 10 | 11 |
| 초기온도 | 125℃ | 115℃ | 105℃ | 200℃ | 200℃ | 115℃ | 200℃ | 115℃ | 115℃ | 115℃ |
| 최대온도 | 147℃ | 152℃ | 155℃ | 205℃ | 216℃ | 116℃ | 200℃ | 117℃ | 115℃ | 128℃ |
| 염기: | 14.3: | 14.3: | 14.3: | 104:100 | 104:100 | 15.9: | 95.2: | 15.9: | 15.9: | 0.9:100 |
| 시아노피리딘의 비율 | 100 | 100 | 100 | | | 100 | 100 | 100 | 100 | |

| | | | | | | | | | | |
|------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 생성물 | | | | | | | | | | |
| 아미드 | 94.2% | 94.8% | 95.1% | 1.7% | 8.0% | 25.4% | 45.1% | 0.5% | 2.9% | 73.1% |
| 시아노 | | | | | | | | | | |
| 피리딘 | 0.2% | 0.0% | 0.2% | 0.0% | 0.0% | 73.2% | 51.8% | 99.4% | 97.1% | 26.1% |
| 카복실산 | 5.6% | 5.2% | 4.7% | 98.3% | 92.0% | 1.3% | 3.1% | 0.1% | 0.0% | 0.8% |

실시에 11 내지 14

3-시아노피리딘의 연속적인 가수분해를 길이가 5.5 피트이고 내부 직경이 1.049 인치이며 냉각 장치가 없는 단열식 유동관 반응기에서 수행한다. 말단에서, 반응기를 연속해서 정적 혼합기, 가열기, 3-시아노피리딘 용액 도입용 펌프에 연결한다. 정적 혼합기와 펌프사이에, 수산화나트륨 수용액 도입용 투입 파이프가 있다. 열전기쌍은 (a) 가열기와 정적 혼합기 사이, (b) 반응기의 투입구 및 (c) 반응기의 배출구 근처에 배치되어 있다. 배출구에서, 반응기는 물 응축기가 장착된 수집기에 연결되어 있다. 반응기와 수집기 사이에 (a) 반응기 근처, 압력 완화 밸브 및 (b) 대략 200 psi로 고정되어 있는 수집기 근처 배압 조절기, 또는 달리, 목적하는 압력을 발생시키도록 억제된 볼 밸브가 배치되어 있다.

실시에 11의 경우, 3-시아노피리딘을 60 중량% 함유하는 수용액을 142 갤론/시간의 균일한 속도로 가열기를 통하여 공급하여, 이의 온도를 115°C로 상승시킨다. 7% 수산화나트륨 수용액을 5 갤론/시간의 균일한 속도로 3-시아노피리딘 스트림중으로 계량하여 합한 스트림을 정적 혼합기를 통하여 반응기로 공급한다. 합한 반응물은 116°C에서 유동관 반응기에 투입되어, 약 4초내에 156.9°C에 도달하게 되고 즉시 반응기에서 배출되어 보관 용기를 통과하게 된다. 수산화나트륨:시아노피리딘의 비는 1.1:100이다. 가수분해 생성물 샘플을 분석하여 물이 없는 것을 기준으로하여: a) 니코틴아미드 96.04%; b) 3-시아노피리딘 0.23%; 및 c) 니코틴산나트륨 3.73%를 함유하는 것을 알 수 있다. 표 2에는 상기한 방법을 이용하여 유동관 반응기에서 수행한 실시에 11 내지 14로부터의 결과가 요약되어 있다. 2-시아노피리딘 및 4-시아노피리딘을 포함한 기타 치환된 시아노피리딘을 유동관 반응기에서 가수분해시켜 아미드, 카복실산, 또는 혼합물을 수득할 수 있다. 2-시아노피리딘 또는 이의 유도체를 가수분해시켜 카복실산을 수득하기 위해서는, 약 135°C 이상의 최대 온도를 피하여 초기에 형성된 카복실산의 탈카복실화를 방지하여야 한다.

[표 2]

| 실시에 번호 | 11 | 12 | 13 | 14 |
|---------------|---------|---------|---------|---------|
| 3-시아노피리딘 | | | | |
| -농도 | 60% | 60% | 60% | 60% |
| -유동 속도, 갤론/시간 | 142 | 161 | 140 | 145.6 |
| 수산화나트륨 | | | | |
| -농도 | 7% | 6.6% | 6.6% | 8.1% |
| -유동 속도, 갤론/시간 | 5 | 2.2 | 10.8 | 6.64 |
| 개시 온도, °C | 115 | 120 | 115 | 110 |
| 최대 온도, °C | 156.9 | 190 | 195.8 | >200 |
| NaOH:시아노피리딘 | 1.1:100 | 0.4:100 | 2.3:100 | 1.7:100 |
| 생성물 | | | | |
| -니코틴아미드, % | 96.04 | 93.17 | 96.04 | 96.99 |
| -시아노피리딘, % | 0.23 | 5.66 | 0.00 | 0.00 |
| -니코틴산나트륨, % | 3.73 | 1.16 | 3.96 | 3.01 |

본 발명을 상기 상세한 기술에서 상세히 설명하고 기술하였으나, 이들은 예시적인 것으로 특성상 제한적인 아닌 것으로 간주될 것이며, 바람직한 양태만을 나타내어 기술한 것이며 본 발명의 정신내의 모든 변화 및 변형을 보호하고자 한다는 것을 이해할 것이다.

본 명세서에서 인용된 모든 공보는 당해 분야의 기술 정도의 지표이며, 개별적으로 참고로 인용되거나 완전히 기술되는 바와 같이 본 명세서에서 참고로 인용된다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

2개 이상의 공급 스트림을 연속적으로 합하여 시아노피리딘, 물 및 염기를 포함하는 반응 혼합물을 제공하고, 당해 반응 혼합물을 실질적인 단열 상태에서 반응시킴을 특징으로 하는, 시아노피리딘의 연속적인 가수분해 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 시아노피리딘이 2-시아노피리딘, 3-시아노피리딘 및 4-시아노피리딘으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 방법.

청구항 3

제2항에 있어서, 반응이 약 20℃ 이상의 온도에서 개시되고, 염기가 시아노피리딘 100당량당 염기 50당량 미만의 양으로 존재하는 방법.

청구항 4

제3항에 있어서, 시아노피리딘 100당량당 염기 약 0.01 내지 약 10당량이 반응하고, 반응이 약 60℃ 내지 약 140℃의 온도에서 개시되며, 피리딘 치환된 아마이드를 함유하는 생성물이 형성되는 방법.

청구항 5

제4항에 있어서, 염기가 암모니아인 방법.

청구항 6

제5항에 있어서, 시아노피리딘이 3-시아노피리딘이고, 피리딘 치환된 아마이드가 니아신아מיד인 방법.

청구항 7

제4항에 있어서, 염기가 알칼리 금속 수산화물인 방법.

청구항 8

제7항에 있어서, 시아노피리딘이 3-시아노피리딘이고, 알칼리 금속 수산화물이 수산화나트륨 또는 수산화칼륨이며, 생성물이 니아신아מיד를 포함하는 방법.

청구항 9

제4항에 있어서, 염기가 알칼리 금속 탄산염인 방법.

청구항 10

제9항에 있어서, 시아노피리딘이 3-시아노피리딘이고, 알칼리 금속 탄산염이 탄산나트륨 또는 탄산칼륨이고, 생성물이 니아신아מיד를 포함하는 방법.

청구항 11

제10항에 있어서, 니아신아מיד 회수 단계를 포함하는 방법.

청구항 12

제1항에 있어서, 시아노피리딘이 2-시아노피리딘, 3-시아노피리딘 및 4-시아노피리딘으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 방법.

청구항 13

제12항에 있어서, 반응이 약 20℃ 이상의 온도에서 개시되고, 염기가 시아노피리딘 100당량당 염기 50당량 이상의 양으로 존재하는 방법.

청구항 14

제13항에 있어서, 시아노피리딘 100당량당 염기 약 50 내지 약 200당량이 반응하고, 반응이 약 60 내지 약 200℃의 온도에서 개시되며, 피리딘 치환된 카복실산을 포함하는 생성물이 형성되는 방법.

청구항 15

제14항에 있어서, 염기가 암모니아인 방법.

청구항 16

제15항에 있어서, 시아노피리딘이 3-시아노피리딘이고, 생성물이 니아신을 포함하는 방법.

청구항 17

제14항에 있어서, 염기가 알칼리 금속 수산화물인 방법.

청구항 18

제17항에 있어서, 시아노피리딘이 3-시아노피리딘이고, 알칼리 금속 수산화물이 수산화나트륨 또는 수산화칼륨이며, 생성물이 니아신을 포함하는 방법.

청구항 19

제14항에 있어서, 염기가 알칼리 금속 탄산염인 방법.

청구항 20

제19항에 있어서, 시아노피리딘이 3-시아노피리딘이고, 알칼리 금속 탄산염이 탄산나트륨 또는 탄산칼륨이며, 생성물이 니아신을 포함하는 방법.

청구항 21

시아노피리딘을 함유하는 제1 스트림을 물과 염기를 함유하는 제2 스트림과 혼합하는 단계(여기서, 이들 두 스트림 중의 하나 이상은 약 20 내지 약 300℃의 온도로 가열된다) 및

함한 스트림을 반응대에 통과시켜 실질적인 단열 상태하에서 가수분해시키는 단계를 포함하는, 시아노피리딘의 연속적인 가수분해 방법.

청구항 22

제21항에 있어서, 제1 스트림이 시아노피리딘을 약 20 내지 약 85중량% 함유하며, 제2 스트림이 염기를 약 5 내지 약 50중량% 함유하는 방법.

청구항 23

제22항에 있어서, 시아노피리딘 100당량당 염기 약 0.01 내지 약 10당량이 반응하고, 반응이 약 60 내지 약 140℃의 온도에서 개시되며, 치환된 아미드를 포함하는 생성물이 형성되는 방법.

청구항 24

제23항에 있어서, 시아노피리딘이 3-시아노피리딘이고, 염기가 수산화나트륨 또는 수산화칼륨이며, 생성물이 니아신아미드를 포함하는 방법.

청구항 25

제22항에 있어서, 시아노피리딘 100당량당 염기 50당량 이상이 반응하고, 반응이 약 60 내지 약 200℃의 온도에서 개시되며, 치환된 카복실산을 포함하는 생성물이 형성되는 방법.

청구항 26

제25항에 있어서, 시아노피리딘이 3-시아노피리딘이고, 염기가 수산화나트륨 또는 수산화칼륨이며, 생성물이 니아신을 포함하는 방법.

청구항 27

제21항에 있어서, 제1 스트림이 3-시아노피리딘을 함유하고, 가수분해 반응이 유동관 반응기에서 수행되는 방법.

청구항 28

제27항에 있어서, 제1 스트림이 3-시아노피리딘을 약 20 내지 약 85중량% 함유하는 방법.

청구항 29

제28항에 있어서, 염기가 암모니아, 수산화나트륨, 탄산나트륨, 수산화칼륨 및 탄산칼륨으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 방법.

청구항 30

제29항에 있어서, 가수분해 반응이 약 20 내지 약 300℃의 온도에서 개시되고, 염기가 수산화나트륨 또는 수산화칼륨인 방법.

청구항 31

제30항에 있어서, 염기가 3-시아노피리딘 100당량당 염기 약 50당량 미만의 양으로 존재하고, 가수분해 반응이 약 60 내지 약 140℃의 온도에서 개시되며, 니아신아미드를 포함하는 생성물이 형성되는 방법.

청구항 32

제30항에 있어서, 염기가 3-시아노피리딘 100당량당 염기 50당량 이상의 양으로 존재하고, 가수분해 반응이 약 60 내지 약 200℃의 온도에서 개시되며, 니아신을 포함하는 생성물이 형성되는 방법.

청구항 33

시아노피리딘, 물 및 염기를 포함하는 반응 혼합물을 연속적으로 반응시킴을 포함(여기서, 반응은 20℃ 이상의 온도에서 개시하여 반응 혼합물의 온도를 20℃ 이상으로 증가시킨다)하는 시아노피리딘의 연속적인 가수분해 방법.

청구항 34

제33항에 있어서, 시아노피리딘이 3-시아노피리딘이고, 3-시아노피리딘 100 당량당 염기 약 0.01 내지 약 10당량이 반응하며, 니아신아미드를 포함하는 생성물이 형성되는 방법.

청구항 35

제34항에 있어서, 염기가 암모니아, 수산화나트륨, 탄산나트륨, 수산화칼륨 및 탄산칼륨으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 방법.

청구항 36

제35항에 있어서, 시아노피리딘이 3-시아노피리딘이고, 3-시아노피리딘 100 당량당 염기 50당량 이상이 반응하며, 니아신을 포함하는 생성물이 형성되는 방법.

청구항 37

제36항에 있어서, 염기가 암모니아, 수산화나트륨, 탄산나트륨, 수산화칼륨 및 탄산칼륨으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 방법.

청구항 38

제33항에 있어서, 반응이 약 30초 미만에 실질적으로 완결되고, 30초 동안에 반응 혼합물의 온도가 약 20℃ 이상으로 증가하는 방법.

청구항 39

제33항에 있어서, 반응에 의해 발생하는 실질적인 모든 열이 반응 도중에 반응 혼합물 내에서 보유되는 방법.

청구항 40

시아노피리딘, 물 및 염기를 포함하는 반응 혼합물을 연속적으로 형성시켜 반응대를 통과시키는 단계, 반응대에서 반응 혼합물의 발열성 가수분해 반응을 개시하는 단계 및

가수분해 반응에 의해 발생하는 실질적인 모든 열이 가수분해 반응 도중에 반응 혼합물 내에서 보유되는 단계를 포함하는, 시아노피리딘의 연속적인 가수분해 방법.