

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4320059号
(P4320059)

(45) 発行日 平成21年8月26日(2009.8.26)

(24) 登録日 平成21年6月5日(2009.6.5)

(51) Int.Cl.

C07D 213/61 (2006.01)

F 1

C07D 213/61

請求項の数 1 (全 6 頁)

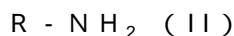
<p>(21) 出願番号 特願平10-540067 (86) (22) 出願日 平成10年3月2日(1998.3.2) (65) 公表番号 特表2001-515496(P2001-515496A) (43) 公表日 平成13年9月18日(2001.9.18) (86) 国際出願番号 PCT/EP1998/001163 (87) 国際公開番号 W01998/041504 (87) 国際公開日 平成10年9月24日(1998.9.24) 審査請求日 平成16年11月10日(2004.11.10) (31) 優先権主張番号 19710613.7 (32) 優先日 平成9年3月14日(1997.3.14) (33) 優先権主張国 ドイツ(DE)</p>	<p>(73) 特許権者 バイエル・アクチエンゲゼルシャフト ドイツ連邦共和国デー51368レーフェルクーゼン (74) 代理人 弁理士 特許業務法人小田島特許事務所 (74) 代理人 弁理士 小田嶋 平吾 (72) 発明者 ランチュ, ラインハルト ドイツ連邦共和国デー42115ブツベルタール・アムブツシユホイスヘン51 (72) 発明者 シュテルツァー, ウベ ドイツ連邦共和国デー51399ブルシヤイト・アドルフ・コルピングーシュトラーセ22アー 最終頁に続く</p>
--	---

(54) 【発明の名称】 5-アミノメチル-クロロピリジン類の製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

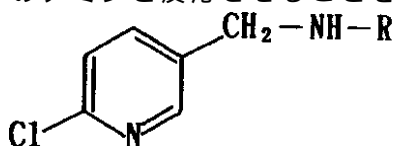
第一段階において、5-メチル-2-クロロピリジンをその無機酸塩の形態で場合により希釈剤の存在下で50~150の間の温度において、5-メチル-2-クロロピリジンの含有量が約3%未満となるまで塩素化し、そして次に、場合により希釈剤を除去した後に、第二段階において、生じた反応混合物を還元条件下で式(II)



[式中、

Rは水素または場合により置換されていてもよいC₁-C₄-アルキルである]

のアミンと反応させることを特徴とする、式(I)



(I)

[式中、

Rは水素または場合により置換されていてもよいC₁-C₄-アルキルである]

の5-アミノメチル-2-クロロピリジン類の製造方法。

【発明の詳細な説明】

本発明は5-クロロメチル-2-クロロピリジンおよび5-ジクロロメチル-2-クロロピリジンの混合物を置換アミン類と反応させることによる5-アミノメチル-2-クロロ

ピリジン類の製造に関する。5 - クロロメチル - 2 - クロロピリジンおよび5 - ジクロロメチル - 2 - クロロピリジンの混合物は5 - メチル - 2 - クロロピリジンの塩素化により得られる。

置換された5 - アミノメチル - 2 - クロロピリジン類を与えるための5 - クロロメチル - 2 - クロロピリジンとアミン類との反応は既知である。しかしながら、この目的のためには、出発物質である5 - クロロメチル - 2 - クロロピリジンを高純度で製造することが必要である。このために、5 - メチル - 2 - クロロピリジンが塩素化される。例えば5 - ジクロロ - または5 - トリクロロメチル - ピリジン類の如きさらに高度に塩素化されたピリジン類の生成を防止するためには、塩素化を低い転化率で終了させなければならない。すると生じた生成物が大量の出発物質を含有することとなり、それを除去しそして八口ゲン

10

化に戻さなければならない。この反応の工業的な実施は費用がかかる。5 - トリクロロメチル - 2 - クロロメチルピリジンを還元条件下でアミン類と反応させる時に5 - アミノメチル - 2 - クロロピリジン類も得られることは知れわたっている。しかしながら、これは大量の塩 - 含有排水を生じ、すなわち1モルのアミノメチルピリジン当たり3モルの塩化物が製造されるが、それは廃棄しなければならず、費用がかかる。さらに、この方法の収率は必ずしも常に満足のいくものではない。

第一段階において、5 - メチル - 2 - クロロピリジンをその塩の形態で無機酸を使用した場合により希釈剤の存在下で50 ~ 150 の間の温度において、好ましくはフリーラジカル生成剤の存在下で、5 - メチル - 2 - クロロピリジンの含有量が約3%未満 (< 約3%) となるまで塩素化し、そして次に、場合により希釈剤を除去した後に、第二段階において、生じた反応混合物を還元条件下で式 (I)

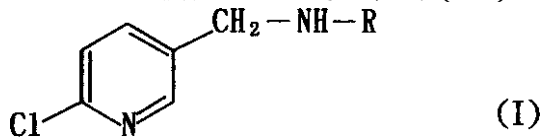
20



[式中、

R は水素または場合により置換されていてもよいC₁ - C₄-アルキルである]

のアミンと反応させる時に、式 (I)



[式中、

R は水素または場合により置換されていてもよいC₁ - C₄-アルキルである]

の5 - アミノメチル - 2 - クロロピリジン類が得られることが今回見いだされた。

新規な方法は5 - エチル - 2 - クロロピリジンの複雑な選択的塩素化並びに同様に複雑な精製および分離工程を回避する。新規な方法は大量の塩 - 含有排水の生成を回避する。

5 - クロロメチルおよび5 - ジクロロメチル - 2 - クロロピリジンの反応混合物とアミンとの反応が所望する5 - アミノ - 2 - クロロピリジンを良好な収率および高い純度で製造することは予期されていなかった。この混合物を使用する反応が対応する純粋なトリクロロメチル - またはジクロロメチルピリジン類を使用する時よりも良好な収率を生ずることは全く驚異的であった。

さらに、還元条件下で、ピリジン環上の2 - 塩素原子の結合開裂が抑制されることも驚異的であった。

30

40

式 (I) において、R は好ましくは水素またはC₁ - C₄-アルキルであり、それは場合によりOH、NH₂もしくは - NHR により置換されていてもよい。

R は、特に、メチル、エチル、n - 、イソ - プロピル、n - ブチルであり、それらは場合によりOH、NH₂もしくは - NH - (C₁ - C₄)-アルキルにより置換されていてもよい。

R は特に好ましくはエチルまたはn - プロピルであり、それらは場合によりOH、NH₂もしくは - NHCH₃により置換されていてもよい。

第一段階において、使用される5 - メチル - 2 - クロロピリジンの塩類は好ましくは塩酸塩または硫酸塩である。塩酸塩が特に好ましい。

50

塩素化は希釈剤の存在下でまたは希釈剤なしで溶融物中のいずれかで実施される。挙げられる希釈剤は塩素化された炭化水素類、例えば、テトラクロロメタン、またはその他にアセトニトリルもしくは水である。

塩素化は約 50 - 150 において、好ましくは 70 - 120 において、実施される。塩素化は好ましくはフリーラジカル生成剤、例えばアゾイソブチロニトリルまたは過酸化ベンゾイルの如き過酸化物、の存在下で実施することができる。

塩素化工程は、例えばガスクロマトグラフィーにより、連続的に監視される。5 - メチル - 2 - クロロピリジンの含有量が約 3 % より下に低下した時に塩素化を終了させる。

この時点で、約 1 - 9.5 % の 5 - クロロメチル - 2 - クロロピリジンおよび約 5 - 9.9 % の 5 - ジクロロメチル - 2 - クロロピリジンの混合物が生成している。この混合物はその

10

ままでまたは塩素化で使用した希釈剤の除去後に第二段階において使用される。第二段階においては、1 当量の反応させようとするピリジン化合物当たり約 2 ~ 30 当量の式 II のアミンが使用される。

3 ~ 15 当量のアミンの使用が好ましい。

新規な反応の第二段階は第一段階で使用した希釈剤中で、またはその除去後に別の希釈剤中で、実施することができる。挙げられる希釈剤は不活性有機希釈剤または水である。

水、アルコール類、炭化水素類、ハロゲン化された炭化水素類、エーテル類またはこれらの溶媒と特に水との混合物が特に挙げられる。

挙げられるアルコール類はメタノール、エタノール、イソプロパノールである。

挙げられる炭化水素類はトルエン、キシレンである。

20

挙げられるハロゲン化された炭化水素類はクロロベンゼン、ジクロロベンゼンである。

挙げられるエーテル類はジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、メチル t - ブチルエーテル、TAME (t - アミルメチルエーテル) である。

水とアルコール類との混合物が特に好ましい。

反応の第二段階は還元条件下で実施される。このために、反応は水素下でラネーニッケルまたはラネーコバルトの存在下で実施される。1 ~ 30 パールの、好ましくは 1 ~ 15 パールの、水素圧が使用される。

反応温度は 20 ~ 50 、好ましくは周囲温度、である。もはや水素が吸収されなくなるまで反応は実施される。

第二段階で得られた反応混合物を一般的な方法で、例えば触媒を濾別し、溶媒およびアミンを蒸留除去し、そして生じた残渣を蒸留により精製することにより、処理する。

30

以下の実施例は本発明の主題を説明するものであり、それを何らかの方法で制限するものではない。

実施例 1

2 - クロロ - 5 - クロロメチル / ジクロロメチル - ピリジン (CCMP / DCMP) の混合物の製造のための 2 - クロロ - 5 - メチルピリジン (CMP) の塩素化

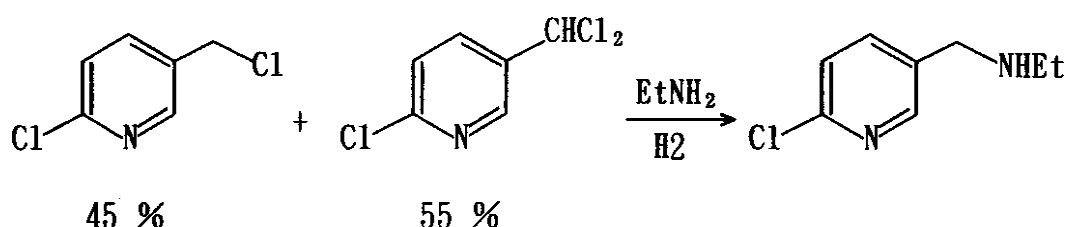
94.8 g (0.6 モル) の 2 - クロロ - 5 - メチル - ピリジン塩酸塩を 500 ml のテトラクロロメタン中に導入しそして沸騰するまで加熱する。次に、5.5 時間にわたり、62.5 g (0.88 モル) の塩素を導入し、そして同時に 300 ml のテトラクロロメタン中の 1.8 g のアゾ - ビス - イソブチロニトリルを滴下する。これが透明な反応混合物を与える。

40

混合物を冷却した後に、水を加えそして水酸化ナトリウム溶液を使用してそれをアルカリ性にする。有機相を分離し、水で 1 回洗浄し、乾燥しそして蒸発により濃縮する。

これが 103.6 g の塩素化混合物を与え、ガスクロマトグラフィーによる分析に従うとその 45 % は CCMP からなりそしてその 55 % は DCMP からなる。CMP 含有量は 1 % 未満 (< 1 %) である。

実施例 2



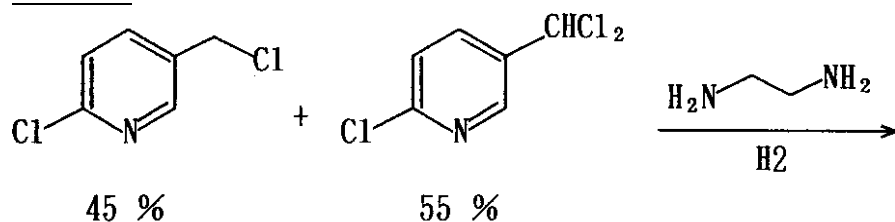
0.3リットルのオートクレーブに128.6g(2モル)の70%強度エチルアミン水溶液を充填する。5gのラネーニッケルを加えそしてオートクレーブに水素を流す。次に、35において、水素圧を9.5バールに保ちながら40mlのエタノール中に溶解させた30gの塩素化混合物(45%のCCMP、55%のDCCP)をポンプ注入する。もはや水素が吸収されない3時間後に、オートクレーブを冷却しそして減圧し、そして触媒を濾別する。水酸化ナトリウム溶液を加え、そしてエチルアミン+エタノールを蒸留除去する。

水相をトルエンで3回抽出し、そして有機相を一緒にしそして蒸留により処理する。

トルエンを蒸留除去すると、26.6gの褐色油が残り、それを蒸留により精製する。

収量: 24.6gの2-クロロ-5-エチルアミノメチルピリジン(理論値の86.3%)

実施例 3

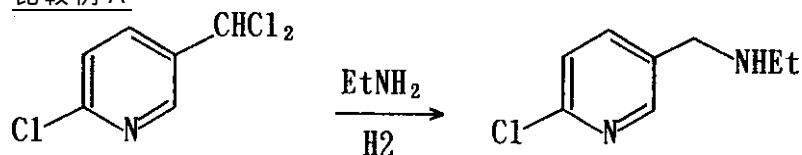


2リットルのオートクレーブに436.8g(7.28モル)のエチレンジアミン、239gのエタノールおよび10gのラネーニッケルを充填しそして水素を流す。

次に、35において、水素圧を3~9バールの間に保ちながら35の156gのエタノール中の102.2gの「塩素化混合物」(45%のCCMP、55%のDCCP)をポンプ注入する。もはや水素が吸収されない時に、オートクレーブを室温に冷却しそして減圧し、そして触媒を濾別する。濾液を水-ポンプ真空中での40における濃縮により蒸発させる。

これが161.6gの透明な褐色油を与え、内標準を用いるHPLC分析に従うとその49.8%は2-クロロ-5-アミノエチル-アミノメチル-ピリジンからなり、それは理論値の76.0%の収率に相当する。

比較例 A



0.3リットルのオートクレーブに128.6g(2.0モル)の70%強度エチルアミン溶液を充填し、5gのラネーニッケルをそれに加えそしてオートクレーブに水素を流す。

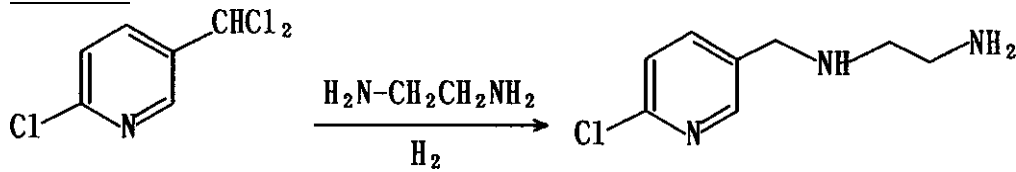
次に、35において、水素圧を9.5バールに保ちながら70mlのエタノール中に溶解させた49.1g(0.25モル)の5-ジクロロメチル-2-クロロ-ピリジンをポンプ注入する。もはや水素が吸収されない時に、オートクレーブを室温に冷却しそして減圧し、そして触媒を濾別する。過剰のエチルアミンおよびエタノールを蒸留除去する。

水相をトルエンで3回抽出し、そして有機相を一緒にし、乾燥しそして蒸留により処理する。

トルエンを蒸留除去すると、34.9gの薄赤色の油が残り、それを水-ポンプ真空中で蒸留する。

これが21.7gの115-117 / 5ミリバールの沸点を有する2-クロロ-5-エチルアミノメチルピリジン(理論値の50.9%)を与える。

比較例 B



10

100mlのオートクレーブに42g、0.7モルのエチレンジアミン、23gのエタノールおよび2.5gのラネーニッケルを充填し、そしてオートクレーブに水素を流す。次に、35において、水素圧を3-9バールに保ちながら10mlのエタノール中に溶解させた9.8g(0.05モル)のジクロロメチル-クロロピリジンをポンプ注入する。もはや水素が吸収されない時に、オートクレーブを室温に冷却しそして減圧し、触媒を濾別しそして濾液を蒸発により濃縮する(水-ポンプ真空、40)。これが12.3gの透明な褐色油を与え、内標準を用いるHPLC分析に従うとその39.8%は2-クロロ-5-アミノエチル-アミノメチル-ピリジンからなり、それは理論値の52.7%の収率に相当する。

20

フロントページの続き

審査官 齋藤 恵

(56)参考文献 特開平06-279410(JP,A)
特開平05-294932(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07D213/61
CA/REGISTRY(STN)