

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6366148号
(P6366148)

(45) 発行日 平成30年8月1日 (2018.8.1)

(24) 登録日 平成30年7月13日 (2018.7.13)

(51) Int.Cl.	F I
C O 7 C 67/00 (2006.01)	C O 7 C 67/00
C O 7 C 69/78 (2006.01)	C O 7 C 69/78
C O 7 D 231/06 (2006.01)	C O 7 D 231/06 D

請求項の数 4 外国語出願 (全 16 頁)

(21) 出願番号	特願2016-230543 (P2016-230543)	(73) 特許権者	505326209
(22) 出願日	平成28年11月28日 (2016.11.28)		パセオン オーストリア ゲーエムペーハ
(62) 分割の表示	特願2013-535464 (P2013-535464)		ー ウント ツェーオー カーゲー
原出願日	平成23年11月1日 (2011.11.1)		オーストリア, リンツ アー 4020
(65) 公開番号	特開2017-81929 (P2017-81929A)	(74) 代理人	100107456
(43) 公開日	平成29年5月18日 (2017.5.18)		弁理士 池田 成人
審査請求日	平成28年12月27日 (2016.12.27)	(74) 代理人	100128381
(31) 優先権主張番号	10189601.7		弁理士 清水 義憲
(32) 優先日	平成22年11月1日 (2010.11.1)	(74) 代理人	100162352
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		弁理士 酒巻 順一郎
		(72) 発明者	ポシュラウアー, ピーター
			オランダ, エヌエル 6100 アー
			ー エヒト, ビー. オー. ボックス 4
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ジアゾ化合物の連続的な製造および反応

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ジアゾ化合物の反応生成物を製造する方法を実施するための装置であって、前記装置は、疎水性膜によって第2の反応器と隔てられた第1の反応器を含み、

前記疎水性膜は、微孔性膜であり、且つポリマー膜であると共に、第1の反応器から第2の反応器中への形成されたジアゾ化合物の選択的な拡散を可能にするものであり、

前記第1の反応器および第2の反応器それぞれが、ミニリアクターまたはマイクロリアクターである、装置。

【請求項 2】

前記第1の反応器の上流に接続されている第3の反応器をさらに含む、請求項1に記載の装置。

【請求項 3】

前記第3の反応器と前記第1の反応器との間に、疎水性膜を含む分離器をさらに含む、請求項2に記載の装置。

【請求項 4】

前記第3の反応器が、ミニリアクターまたはマイクロリアクターである、請求項2に記載の装置。

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【0001】

10

20

本発明は、ジアゾ化合物の連続的な反応および製造、ならびに上記の用途のための装置に関する。

【0002】

ジアゾ化合物（例えば、ジアゾメタン）は、炭素－炭素結合および炭素－ヘテロ原子結合の両方の調製のための汎用性の高い試薬である。ジアゾメタンは、例えば対応するカルボン酸からのメチルエステルの調製において、メチル基を導入するための最も一般的な試薬の1つである。これはさらに、フェノール、エノール、およびヘテロ原子（例えば、窒素および硫黄）のアルキル化においても使用される。ジアゾメタンはまた、シクロアルカン環拡大； α -ジアゾケトンの調製；ピラゾリン形成；およびPd触媒シクロプロパン化においても使用されてきた。

10

【0003】

ジアゾメタンは、その合成汎用性にも関わらず、非常に大きな安全上の危険が伴うために工業生産においてはほとんど見られない。この危険には、ジアゾメタンの毒性、その発癌特性およびその爆発可能性が含まれる。

【0004】

ジアゾメタンおよびジアゾエタンは、N-ニトロソ-N-アルキル尿素誘導体から製造され得る。さらに、N-メチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン（MNNG）およびN-メチル-N-ニトロソ-p-トルエンスルホンアミド（Diazald（登録商標））からのジアゾメタンの合成が知られている。

【0005】

N-ニトロソ-N-メチル尿素（NMU）は、発癌物質、変異誘発物質、および催奇形物質である。NMUは、アルキル化剤であり、そのメチル基を核酸中の核酸塩基に移すことによってその毒性を発揮する。NMUは、ジアゾメタンの合成における従来の前駆体である。しかしながら、NMUは、20℃を超える温度において不安定であり、かつ幾分衝撃感受性があるので、この目的のためには、それはもう使用されなくなっており、他の（N-メチル）ニトロソアミドに取って代わられるようになっている。

20

【0006】

MNNGは、毒性があり、重度の刺激物（severe irritant）、発癌物質、および強力な変異誘発物質である。Diazald（登録商標）もまた重度の刺激物と考えられているが、これは、MNNGのような激しい毒性を示したことはない。

30

【0007】

ジアゾ化合物およびその前駆体は両方とも有害な不安定な化合物であるので、それらの取扱いに関わる問題を回避するために数多くの方法が提案されてきた。

【0008】

米国特許第6,962,983B2号明細書は、ジアゾメタンの製造方法であって、a)塩基およびジアゾメタン前駆体を反応器容器中に供給する工程と、b)その塩基とジアゾメタン前駆体とを反応させることによって気体ジアゾメタンを生成する工程と、c)希釈ガスを用いてそのジアゾメタンを取り出す工程とを含む方法を開示している。独国特許出願公開第102004030371号明細書は、気体ジアゾアルカンの製造方法であって、第1の溶媒中のジアゾアルカン前駆体および第2の溶媒中の塩基が反応器中で混合されてジアゾアルカンを形成し、これが減圧下において気体として取り出される、方法を開示している。Chemie Ingenieur Technik, 2004, 76(9), 1326において、Loebbecke et. al. は、ジアゾメタン前駆体と塩基との混合用のマイクロリアクターについて記載している。ジアゾメタンを含有するその形成された反応混合物は、ジアゾメタンの反応相手を含有する溶液中に直接クエンチされる。これらの方法は、多量または高濃度のジアゾメタンを取り扱うという危険を低減するが、それは、有害なジアゾメタン前駆体を取り扱うという危険を依然として有している。

40

【0009】

米国特許第5,854,405号明細書は、N-メチル-N-ニトロソアミンを溶解する水混和性有機溶媒とジアゾメタンを溶解する水不混和性有機溶媒との混合物中にN-メ

50

チルーN－ニトロソアミンを溶解させ、そしてこの溶液の流れと水性無機塩基の流れとを組み合わせ、好適な滞留時間後に水相および有機相を沈降させ、それらの相を分離するということを、全て連続的に行うことによる、ジアゾメタンの製造方法を開示している。さらに、当該アミンとしてN－メチルーN－ニトロソ尿素が使用される場合は、このジアゾメタンプロセスに先立って、メチル尿素水溶液および亜硝酸塩水溶液と、鉍酸または有機酸の有機溶液であってその有機溶液中の溶媒は上で言及した2種の有機溶媒の混合物である有機溶液とを組み合わせ、好適な滞留時間後に水相および有機相を沈降させ、それらの相を分離するということを、全て連続的に行うことを含む、連続的ニトロソ化が行われる。結果として生じる有機相が、ジアゾメタン段階に連続的に供給される。この手順は、ジアゾメタンの前駆体およびジアゾメタン自体の両方の連続的な製造について記述したものである。しかしながら、それは、種々の単位操作（沈降および相分離）を前駆体溶液およびジアゾメタン溶液に対して行うという危険を依然として有している。

10

【0010】

Streumpelらは、Organic Process Research & Development 2009, 13, 1014-1021において、マイクロリアクターシステムでのDiazald（登録商標）の製造方法について記載している。この方法は、2つの連続反応工程（p－トルエンスルホニルクロリドのアミド化および結果として生じるN－メチルーN－ニトロソ－p－トルエンスルホンアミドのニトロソ化を含み、その各々は、その後の分液漏斗での相分離の工程を実施する前により多くの量を回収するためにバッチ容器において終了する。したがって、前駆体溶液およびジアゾメタン溶液に対してこうした分離を実施することにおける危険が依然として存在する。

20

【0011】

Green Chem., 2008, 10, 41-43において、Streumpelらは、マイクロリアクター技術の使用による、Diazald（登録商標）からのジアゾメタンの形成およびその後のジアゾメタンと安息香酸との反応について記載している。結果として生じる生成物流れは、所望の安息香酸メチルエステル生成物を、溶媒と廃棄物との混合物と共に含有している。したがって、この方法は、ジアゾメタンの前駆体の取扱いを回避するものではない。この方法はまた、廃棄物を除去するためにかなりの後処理を必要とする生成物流れを生じるという欠点を有している。

【0012】

30

したがって、ジアゾ化合物の連続形成と、それに続く、ジアゾ化合物の有害な特性が全くない反応生成物を形成するためのジアゾ化合物の連続反応とにより、ジアゾ化合物の反応生成物を直接それぞれの前駆体から良好な収率で効率的に製造する方法に対する必要性がある。そのような方法において、有害な前駆体および有害なジアゾ化合物の量は、最小限に抑えられるべきである。

【0013】

この度、上記の目的は、膜選択性がジアゾメタンを透過させるものである連続的に操作される膜反応器において、ジアゾ化合物の連続生成およびジアゾ化合物と基質との連続反応が実施される方法によって達成され得ることが見出された。

【0014】

40

したがって、本発明は、ジアゾ化合物の反応生成物の製造方法であって、
a) 第1の反応器に、ジアゾ化合物の前駆体；水混和性溶媒；塩基および水を連続的に供給する工程と、
b) ジアゾ化合物の前駆体；水混和性溶媒；塩基および水を混合してジアゾ化合物を生成する工程と、
c) その形成されたジアゾ化合物を、第1の反応器から疎水性膜を通して第2の反応器中に連続的に取り出す工程と、
d) 第1の反応器から、第2の反応器中に透過しなかったあらゆる反応生成物を連続的に取り出す工程と、
e) 第2の反応器に、非水混和性溶媒中の基質を連続的に供給する工程と、

50

f) 上記の成分を混合してジアゾ化合物の反応生成物を生成する工程と、
g) 第2の反応器から、非水混和性溶媒とジアゾ化合物の反応生成物とを連続的に取り出す工程と
を含む方法を提供する。

【0015】

工程f)における上記の成分は、第2の反応器に入れられた成分である。すなわち、形成されたジアゾ化合物および非水混和性溶媒中の基質である。

【0016】

さらに、本発明は、上記の方法を実施するのに好適な装置を提供し、前記装置は、疎水性膜によって第2の反応器と隔てられた第1の反応器を含むものである。

10

【0017】

膜を含む連続的に操作される反応器は、例えばFogler, H. Scott, Elements of Chemical Reaction Engineering, 4rd Ed. Prentice-Hall: Upper Saddle River, NJ, 2005で知られている。

【0018】

ジアゾ化合物の連続形成と、それに続く、ジアゾ化合物の生成物を形成するためのジアゾ化合物の連続反応とを実施することの利点は、どの時点においても著しい量のジアゾ化合物は存在しないことから、このプロセスの改善された安全性である。さらに、このようなプロセスは、ジアゾ化合物の高希釈を必要とせず、したがって比較的小規模であり、したがってより低コストである。

20

【図面の簡単な説明】

【0019】

【図1】図1は、前駆体からジアゾ化合物を生成し、そのジアゾ化合物を反応させてジアゾ化合物の反応生成物を製造するのに好適な本発明の装置を示している。

【図2】図2は、図1の装置に加えて、ジアゾ化合物の前駆体を形成するのに好適な本発明の装置を示している。

【図3】図3は、ジアゾ化合物の前駆体の一定の流れを提供するための装置を示している。

【0020】

本明細書において使用される場合、ジアゾ化合物とは、末端基 $C=N^+=N^-$ を含む任意の化合物を意味する。したがって、ジアゾ化合物の反応生成物とは、ジアゾ化合物と基質との間の反応の生成物を意味する。典型的に、ジアゾ化合物は、ジアゾメタンまたはジアゾエタンである。

30

【0021】

好適な基質は、第2の反応器中のジアゾ化合物の濃度が低いままであることを可能にし、第2の反応器を出る高い（したがって有害な）濃度のジアゾ化合物の漏れを妨げるのに十分な速度でジアゾ化合物と反応して所望の生成物を形成する基質である。そのような基質の例は、例えばBlack, T. H. et al. Aldrichimica Acta, 1983, 16(1), 3に記載されている。好適な基質としては、オレフィン（例えば、スチレンおよびアクリル酸エチル）；ケトン（例えば、シクロヘキサノン）；アルデヒド（例えば、ベンズアルデヒド）；カルボン酸（例えば、酢酸および安息香酸）；およびカルボン酸塩化物（例えば、ブチリルクロリドまたはフェニルアセチルクロリド）が挙げられる。典型的に、当該基質は、オレフィン、ケトン、アルデヒド、カルボン酸またはカルボン酸塩化物である。

40

【0022】

ジアゾ化合物の前駆体は、反応させられてジアゾ化合物を形成し得る化合物である。典型的に、ジアゾ化合物の前駆体は、N-アルキル-N-ニトロソトルエンスルホンアミド、N-アルキル-N-ニトロソ尿素、またはN-アルキル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジンである。好ましくは、当該前駆体は、N-メチル-N-ニトロソ尿素

50

、N-エチル-N-ニトロソ-尿素、N-メチル-N-ニトロソ-トルエン-スルホンアミド、N-エチル-N-ニトロソ-トルエン-スルホンアミド、N-メチル-N'-ニトロ-N-ニトロソ-グアニジン、N-エチル-N'-ニトロ-N-ニトロソ-グアニジンである。ジアゾ化合物の前駆体は公知であり、市販されているかまたは公知の手順によってバッチ式で製造され得る。

【0023】

ジアゾ化合物の前駆体は、水混和性溶媒に溶解して、第1の供給材料流れを形成し得る。塩基は、水または水混和性溶媒のいずれか、またはその両方に溶解して、第2の供給材料流れを形成し得る。

【0024】

好適な水混和性溶媒は、ジアゾ化合物を形成するための前駆体と塩基との迅速な反応を可能にするのに十分な量の前駆体および塩基を溶解するものである。好適な水混和性溶媒は、ジアゾ化合物とも基質とも反応しないものである。典型的な水混和性溶媒は、疎水性膜を通して拡散することができる。好適な溶媒の例は、アルコール（例えば、メタノール、エタノール、ブタノールまたはカルビトール）；およびポリオール（例えば、エチレングリコール、プロピレングリコールまたはグリセロール）またはそれらの混合物である。典型的に、当該水混和性溶媒は、ブタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、DMSOまたはそれらの混合物である。

【0025】

好適な塩基は、水性塩基（例えば、水酸化アルカリ水溶液）である。典型的に、当該塩基は、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムまたはそれらの混合物である。塩基の典型的な濃度は、2～50重量％である。

【0026】

本明細書において使用される場合、反応器とは、典型的にはマイクロまたはミニリアクターである。これらはそれぞれ、反応チャンネル構造の寸法および構成の点においてのみ従来の大きさの反応器と異なるにすぎない。マイクロまたはミニリアクターは、マイクロメートル（マイクロリアクター）～ミリメートル（ミニリアクター）単位の特徴寸法（チャンネル幅および深さ、またはプレート幅）を有する小型化された反応器である。特徴寸法は、マイクロリアクターを通る反応混合物の流れに対して垂直な寸法である。当該特徴寸法は、例えば0.1mm～20mm；典型的には1～10mm（例えば、2～5mm）である。

【0027】

好ましくは、マイクロまたはミニリアクターは、水力学的直径が20mm以下のチャンネルを有する反応器として定義される。水力学的直径 D_h は、 $4A/U$ として定義され、ここで、Aは反応器チャンネルの横断面の面積であり、Uは前記横断面の周囲である。

【0028】

そのような反応器は、当該技術分野において記載されており、例えば：V. Hessel and H. Loewe, "Mikroverfahrenstechnik: Komponenten, Anlagen-konzeption, Anwenderakzeptanz", Chem. Ing. Techn. 74, 2002, pages 17-30, 185-207 and 381-400. S. Loebbecke et al., "The Potential of Microreactors for the Synthesis of Energetic Materials", 31st Int. Annu. Conf. ICT; Energetic Materials-Analysis, Diagnostics and Testing, 33, 27-30 June 2000, Karlsruhe, Germanyに記載されている。マイクロリアクター、マイクロミキサー、マイクロ熱交換器は、例えばドイツ（すなわち：IMM, MainzおよびForschungszentrum Karlsruhe）および米国（すなわち：MITおよびDuPont）において開発されている。

【0029】

マイクロまたはミニリアクターを使用することの利点は、反応器へのおよび反応器からの非常に効果的な熱伝達をそれらが有しており、これにより高発熱反応の良好な制御が可能になることである。また、試薬および生成物の量は少なく、このことは、いかなる爆発も小規模でしか起こらないので、安全性が改善されるということを意味している。

【0030】

試薬の流れの混合は、典型的に、当該技術分野において知られているTミキサーにより行われる。典型的に、上記の方法の工程a)において、まず、ジアゾ化合物の前駆体；水混和性溶媒；塩基および水が混合されて単一の供給材料流れを形成し、次いで、前記供給材料流れが第1の反応器に供給される。

【0031】

10

第1の反応器と第2の反応器とは、疎水性膜によって隔てられている。疎水性膜自体が、第1の反応器と第2の反応器との間の隔壁を形成し得る。その場合、これは、疎水性膜によって二分されている単一の容器を含み得る。

【0032】

好適な膜は、反応混合物の他の成分の第1の反応器から第2の反応器への透過を妨げる一方で、第1の反応器から第2の反応器中への形成されたジアゾ化合物の拡散を可能にするものである。したがって、当該膜は、実質的に、ジアゾ化合物に対して選択性のあるものである。

【0033】

20

当該膜は、反応に影響を及ぼすことも、それ自体が影響を受けることもなしに、第1の反応器および第2の反応器のそれぞれにおける反応混合物の条件に耐えるものでなければならない。好適な膜は、ジアゾ化合物の崩壊を開始も促進もしないものである。好適な膜の例は、ポリプロピレンベース、PTFEベースまたはポリエチレンベースの膜などのポリマー膜である。水相と有機相とを分離することが可能な膜が記載されている。例えば、J. A. Apffel, U. A. Th Brinkman and R. W. Frei, Chromatographia 18(1), 1984, 5-10; および Separation and Purification Technology, 17(1), 1999, 77-82を参照されたい。典型的に、当該膜は、ポリプロピレン、ポリテトラフルオロエチレン(PTFE)またはポリエチレンを含む微孔性膜である。

【0034】

30

膜表面積は、膜を通してのジアゾ化合物の迅速な除去を可能にするのに十分に、第1の反応器の容積に対して大きいものであるべきである。また、1つ以上の膜が存在し得る。それぞれの膜は、異なる形態を有し得、それは、例えば形が平らまたは管状のものであり得る。

【0035】

混合は、当該技術分野において知られている任意の好適な手段によるものであり得る。これは、能動的で、例えば機械攪拌によるものであり得、または、受動的で、例えば単に反応器に入る供給材料流れの乱流によるものであり得る。

【0036】

40

上記のような方法は、典型的に、
h) 第3の反応器に、N-アルキル化合物、酸および亜硝酸塩水溶液を連続的に供給する工程と、
i) N-アルキル化合物、酸および亜硝酸塩水溶液を混合してジアゾ化合物の前駆体を生成する工程と、
j) 第3の反応器からジアゾ化合物の前駆体を連続的に取り出し、それを工程(a)に連続的に供給する工程と
をさらに含む。

【0037】

ジアゾ化合物の前駆体の生成とジアゾ化合物への直接転化そして次にジアゾ化合物の反応生成物へのさらなる反応とを組み合わせることの特定の利点は、どの時点においても著

50

しい量の有害なジアゾ化合物前駆体は存在しないことから、このプロセスのさらに改善された安全性である。換言すれば、反応器内には、無害の出発物質および無害の最終生成物のみが大量に存在し、一方、有害なジアゾ化合物前駆体およびジアゾ化合物自体は少量でしか存在しない。したがって、人員および環境に対する製造安全性における特に大きな改善が、本発明のこの実施形態で実現される。

【0038】

好ましくは、当該方法は、工程（h）において、非水混和性溶媒を第3の反応器に連続的に供給することを含み、かつ工程（j）において、ジアゾ化合物の前駆体を工程（a）に供給する前にジアゾ化合物の前駆体および非水混和性溶媒から水相を分離することを任意選択で含む。非水混和性溶媒の使用は、この段階における水性副生物からのジアゾ化合物前駆体の分離を促進する。

10

【0039】

N-アルキル化合物は、典型的に、水に溶解する。N-アルキル化合物および水性亜硝酸塩は、第3の反応器に入る前に混合されて、単一の供給材料流れを形成し得る。酸は、典型的に、有機溶媒に溶解する。

【0040】

典型的に、当該装置は、第1の反応器の上流に接続されている第3の反応器を含む。好ましくは、当該装置は、第3の反応器と第1の反応器との間に、疎水性膜を含む分離器をさらに含む。より好ましくは、第1の反応器と、第2の反応器と、存在する場合は第3の反応器とのそれぞれが、ミニリアクターまたはマイクロリアクターである。

20

【0041】

本発明の1つの実施形態において、エタノールまたはエチレングリコールおよび水性水酸化ナトリウムに懸濁された、N-アルキル-N-ニトロソトルエンスルホンアミドの溶液が、PTFE膜によって第2の反応器と隔てられた第1の反応器に連続的に加えられ、混合される。オレフィンおよび炭化水素溶媒を含む流れが、第2の反応器に連続的に加えられる。第1の反応器からの流出液は廃棄され、第2の反応器からの流出液はジアゾアルカンの反応生成物を含有しており、ジアゾアルカンの生成物を単離するために処理される。

【0042】

本発明の別の実施形態において、N-アルキル-N-ニトロソトルエンスルホンアミドの連続流れおよび上記のような好適な塩基の連続流れが第1の反応器において反応させられて、ジアゾ化合物を形成する。次いで、この流れに、好適な有機溶媒の連続流れおよび水または塩水溶液の連続流れが加えられて、迅速で連続的な相分離および有機相へのジアゾ化合物の溶解がもたらされる。次いで、有機相は、膜を透過して第2の反応器に入り、有機溶媒中の基質の溶液と反応する。この場合もまた、第1の反応器からの流出液は廃棄され、第2の反応器からの流出液はジアゾアルカンの生成物を含有しており、ジアゾアルカンの生成物を単離するために処理される。

30

【0043】

当該方法のさらなる実施形態は、ジアゾ化合物の反応生成物を生成するための上述の連続膜プロセスのうちの1つと、対応するN-アルキル化合物からのN-アルキル-N-ニトロソ化合物（ジアゾ化合物の前駆体）の連続生成との組み合わせを含む。

40

【0044】

この実施形態において、好適な溶媒中の各N-アルキル-N-ニトロソ化合物の連続流れは、N-アルキル化合物を含有する流れおよび好適な酸と亜硝酸塩水溶液を含有する流れとの、反応器中での連続混合により生成される。流れ比は、N-アルキル化合物からN-アルキル-N-ニトロソ化合物への高度の転化を達成するように選択される。溶媒は、酸および副生物（例えば、未反応のN-アルキル化合物および亜硝酸塩）は水相に留まる一方でN-アルキル-N-ニトロソ化合物はその溶媒に溶解することを可能にするように選択される。水相と有機相との分離は、比重差により、または好ましくは、水相を保持する一方でN-アルキル-N-ニトロソ化合物を含有する有機溶媒を透過させる膜により、

50

もたらされ得る。さらに、当該溶媒は、ジアゾアルカンの生成物を生成するプロセスにおけるN-アルキル-N-ニトロソ化合物の溶液の直接の使用を可能にするように選択される。

【0045】

図1は、本発明の装置を示している。特に、これは、実施例1に従う方法を実施するのに好適である。(1)および(2)は、第1の反応器(3)への入口である。ジアゾ化合物の前駆体および水混和性溶媒を含む第1の供給材料流れが入口(1)を通過する。塩基および水を含む第2の供給材料流れは、入口(2)を通過して入る。形成されたジアゾ化合物と水混和性溶媒の一部とは、疎水性膜(8)を通過して第2の反応器(10)に進む。廃棄物は、出口(4)を通過する。加熱/冷却ジャケット(6)は、入口(5)および出口(7)を有しており、それらを恒温流体が通過する。非水混和性溶媒中の基質は、入口(9)を通して第2の反応器に送られ、ジアゾ化合物の生成物は、出口(11)を通過して出て行く。加熱/冷却ジャケット(13)は、入口(12)および出口(14)を有しており、それらを恒温流体が通過する。加熱/冷却ジャケット(6)および(13)は共に、1つの加熱/冷却ジャケットを構成し得る。

10

【0046】

図2は、本発明に従うさらなる装置を示している。特に、これは、実施例2に従う方法を実施するのに好適である。構成要素3~14は、図1に関して説明されたように動作する。そして、N-アルキル化合物を含む流れおよび亜硝酸塩水溶液を含む流れが入口(15)に入り、酸が入口(16)に入る。これらは、混合ゾーン(17)で混合される。ジアゾ化合物の生成物前駆体は、連結部(18)を通過してミキサー(19)内に出て行く。入口(20)には非水混和性溶媒が入り、同じくミキサー(19)内への入口(21)には塩基が入る。流体は連結部(22)を通過し、反応器(3)に対する供給材料となる。恒温流体は、入口(23)を通して冷却チャンバー(24)内に送られ、出口(25)を通過して出て行く。

20

【0047】

図3は、ジアゾ化合物の前駆体の一定の流れを提供するための装置を示している。N-アルキル化合物および亜硝酸塩水溶液を含む流れが入口(26)を通り、酸を含む流れが入口(27)を通過して反応器(28)内に進む。ジアゾ化合物の生成物前駆体は、連結部(29)を通過して分離器(30)内に進む。水相は出口(33)を通過して出て行くが、ジアゾ化合物の前駆体を含む有機相は、膜(31)を透過し、出口(32)を通過して出て行く。恒温流体が入口(34)を通して加熱/冷却ジャケット(35)に送られ、出口(36)を通過して出て行く。出口(32)の流れから、ジアゾ化合物についての前駆体が分離され得る、または、出口32からの流れが、図1における第1の反応器への入口(1)内への供給材料流れとして使用され得る。

30

【0048】

本発明を以下の実施例により説明するが、本発明はそれらに限定されるわけではない。

【0049】

[実施例1]

図1に従って、温度制御される第1の反応器および第2の反応器ならびに前記反応器を隔てる疎水性(ポリプロピレン)膜を含む装置を組み立てた。この装置を、表1に記載された流量で連続的に操作した。恒温流体の入口に、表1に記載された温度T2の水の100g/分の流れを投入する。

40

【0050】

第1の反応器の2つの入口のうちの一方に、示された流量の示された溶媒中のDiazald(登録商標)を投入した。第1の反応器のもう一方の入口には、示された流量の水酸化カリウム(KOH)水溶液を投入した。

【0051】

第2の反応器の入口に、示された流量の示された溶媒中の安息香酸(BzCOOH)を投入した。(MTBEは、メチルtert-ブチルエーテルである。)

50

【0052】

膜ユニットの寸法を、形成されたジアゾメタンを第1の反応器から第2の反応器に拡散させるのに十分な第1の反応器と第2の反応器とを隔てる膜の面積を提供し、かつ第1の反応器中の反応混合物の1分間の滞留時間および第2の反応器中の反応混合物の3分間の滞留時間をもたらすように選択した。この反応器は、3.2 mmの内径および1 mの長さを有する管を備えていた。この管内に、1.5 mmの内径および1 mの長さを有する疎水性膜の管を定置した。第1の反応器は外管と内管との間の容積であり、第2の反応器は疎水性膜の内管内の容積である。疎水性膜の面積は47 cm²である。

【0053】

連続操作の際に、第1の反応器を出た可能性のあるどんな微量のジアゾ化合物をも完全に破壊するために、第1の反応器の出口における流れを、10倍体積過剰の10 w/w % 酢酸水溶液と連続的に混合した。

【0054】

【表1】

表1

0.4M Diazald®/ 溶媒 1 ml/分 溶媒	1.2M KOH/ 溶媒 0.5 ml/分 溶媒	当量 BzCOOH	0.6M BzCOOH/ 溶媒 (w/w)	T2 °C	収率 安息香酸 メチル %
カルビトール	水	5.0	MTBE-ヘプタン (50/50)	20	0
カルビトール	水/ カルビトール	5.0	MTBE-ヘプタン (50/50)	40	11

【0055】

これらの結果は、ジアゾメタンが生成され、安息香酸と反応させられて安息香酸メチルを形成し得ると共に、第2の反応器中の安息香酸は、第1の反応器中の水酸化カリウム溶液により中和されないということを示している。

【0056】

[実施例2]

抽出効率を改善するために、僅かに改変したプラントにおいてさらなる実験を行った。

【0057】

図2に従い、

- ・ジアゾ化合物の前駆体および塩基のための混合ゾーンと、
- ・次いで温度制御された第1の反応器に入るこの流れに、有機溶媒および水または水溶液を加えるための混合ゾーンと、
- ・第2の反応器と、
- ・前記反応器を隔てる疎水性膜とを含む装置を組み立てた。

【0058】

この装置を、表2に記載された流量で連続的に操作した。

【0059】

【表 2】

表2

0.4M Diazald ®/ 溶媒	1.2M KOH/ 溶媒	当量 BzCO- OH	0.6M BzCO- OH/ 溶媒 (w/w)	入口における NaCl/水 水溶液	入口における MTBE/ ヘプタン 水溶液	T1	T2	収率 安息香酸 メチル
1 ml/分 溶媒	0,5 ml/分 溶媒			ml/分	ml/分	°C	°C	%
カルピトール	2-プロパノール	4.0	MTBE- ヘプタン (50/50)	2	1	60	20	35
カルピトール	2-プロパノール	4.0	MTBE- ヘプタン (50/50)	2	2	60	20	47
カルピトール	2-プロパノール	2.67	MTBE- ヘプタン (50/50)	2	3	60	20	60
カルピトール	2-プロパノール	1.33	MTBE- ヘプタン (50/50)	2	4	60	20	62
カルピトール	2-プロパノール	1.25	MTBE- ヘプタン (50/50)	2	3	60	2	61

【0060】

この実施例は、Diazald（登録商標）およびKOHの混合後の水溶液および有機溶媒の添加が、有機溶媒へのジアゾメタンの抽出および安息香酸との反応のためのその膜透過を改善するというを示している。小過剰の安息香酸が、膜なしではるかにより大過剰の安息香酸を用いて達成される文献（A. Stark et. al., Green Chem., 2008, 10, pages 41-43）値に匹敵する収率に達するために必要とされる。

【0061】

[実施例3]

実施例1に記載されるような装置を、図3に示されるような装置と組み合わせ、テトラヒドロフラン（有機溶媒）中のN-メチル-N-ニトロソトルエンシルホンアミドの10w/w溶液の連続流れを提供する。この流れは、以下のように連続的に調製される。

【0062】

第3の反応器において、10w/w%のN-メチルトルエンシルホンアミドおよび5w/w%の亜硝酸ナトリウムを含有するテトラヒドロフランの10g/分の連続流れを、2分の滞留時間の間、3M HClの5g/分の連続流れと混合する。第3の反応器の流出液を、重力によるかまたは膜を使って、有機相と水相とに連続的に分離する。水相は廃棄し、実施例1で説明したような第1の反応器の一方の入口に、有機相を連続的に投入した。

【0063】

合わせたプロセスの連続操作は、ジアゾ化合物を含んでいない、さらなる下流の処理にすぐに使える流れを提供する。

【0064】

[実施例4]

実施例2で説明したような連続的な反応器の構成において、ジアゾメタンのアクリル酸メチルへの環化付加を行った。

【0065】

1. 2M KOH/2-プロパノール(0.5ml/分)と0.4M Diazald(登録商標)/カルビトール溶液(1.0ml/分)とを混合し、それらを60℃で反応させることによって、ジアゾメタンを調製する。反応時間は85秒であった。ジアゾメタンを有機層に抽出するために、この均一溶液にNaCl-水の連続流れ(2.0ml/分)およびMTBE/ヘプタン(50/50)の連続流れ(3.0ml/分)を添加した。ジアゾメタンを含む有機層は膜を透過し、そこで、それは、反応温度T2(滞留時間49~74秒)で、0.4M アクリル酸メチル/MTBE-ヘプタン溶液と反応した。有機溶液をGC-MSで分析し、それにより、生成物の分子質量を確認した(質量128)。結果を表3に示す。

【0066】

【表3】

表3

0.4M Diazald®/ 溶媒	1.2M KOH/ 溶媒	アクリル酸 メチル	0.4M アクリル酸メチル/ 溶媒	反応温度 T2	収率
1.0 ml/分	0.5ml/分	当量		°C	%
カルビトール	2-プロパノール	2	MTBE/ヘプタン (50/50)	20	39
カルビトール	2-プロパノール	1	MTBE/ヘプタン (50/50)	40	40

【0067】

結果：アクリル酸メチルは安息香酸よりも緩慢に反応したが、かなりの収率を、膜を超えるジアゾメタン溶液との反応によって生じた。アクリル酸メチルの加水分解物は検出されなかった。

【0068】

[実施例5]

実施例2で説明したような連続的な反応器の構成において、ジアゾメタンのスチレンへの環化付加を行った。

【0069】

1. 2M KOH/2-プロパノール(0.5ml/分)と0.4M Diazald(登録商標)/カルビトール溶液(1.0ml/分)とを混合し、それらを60℃で反応させることによって、ジアゾメタンを調製した。反応時間は85秒であった。ジアゾメタンを有機層に抽出するために、この均一溶液にNaCl-水の連続流れ(2.0ml/分)およびMTBE/ヘプタン(50/50)の連続流れ(3.0ml/分)を添加した。ジアゾメタンを含む有機層は膜を透過し、そこで、それは、反応温度T2(滞留時間49~74秒)で、0.5M スチレン/MTBE-ヘプタン溶液と反応した。有機溶液を¹H-NMRで分析する。結果を表4に示す。

【0070】

【表4】

表4

0.4M DiazaId®/ 溶媒	1.2M KOH/ 溶媒	スチレン	0.5M スチレン/ 溶媒	反応温度 T2	滞留時間	収率 (ジアゾメタン)
1.0 ml/分	0.5ml/分	当量		°C	秒	%
カルビトール	2-プロパノール	1.25	MTBE/ヘプタン (50/50)	2	74	47
カルビトール	2-プロパノール	2.50	MTBE/ヘプタン (50/50)	28	59	70
カルビトール	2-プロパノール	1.25	MTBE/ヘプタン (50/50)	50	74	13

10

20

【0071】

合成の間に、より高い膜反応器内温度において、重合を示す固体が形成された。反応温度が高いほど、より多くの固体が形成された。したがって、より高い温度において、収率は低下する。生成物中の二重結合の異性化は検出されなかった。反応は、アクリル酸メチルとの反応よりもさらに緩慢である。スチレンとの反応によるジアゾメタンの完全な消費は、24℃で数時間かかる。環化付加生成物は、約70%の収率で検出された。

【0072】

〔実施例6〕

実施例2で説明したような連続的な反応器の構成において、ジアゾメタンのβ-ニトロースチレンへの環化付加を行った。1.2M KOH/2-プロパノール(0.5ml/分)と0.4M DiazaId(登録商標)/カルビトール溶液(1.0ml/分)とを混合し、それらを60℃で反応させることによって、ジアゾメタンを調製した。反応時間は85秒であった。ジアゾメタンを有機層に抽出するために、この均一溶液にNaCl-水の連続流れ(2.0ml/分)およびMTBE/ヘプタン(50/50)の連続流れ(3.0ml/分)を添加した。ジアゾメタンを含む有機層は膜を透過し、そこで、それは、反応温度T2(滞留時間49~74秒)で、0.5M β-ニトロースチレン/MTBE-ヘプタン溶液と反応した。有機溶液を¹H-NMRで分析した。結果を表5に示す。

30

【0073】

【表 5】

表5

0.4M Diazald®/ 溶媒	1.2M KOH/ 溶媒	β-ニトロ- スチレン	0.5M β-ニトロ- スチレン/ 溶媒	反応温度 T2	滞留時間 t2	収率 (ジアゾ メタン)
1.0 ml/分	0.5ml/分	当量		°C	秒	%
カルピトール	2-プロパノール	1.25	MTBE/ヘプタン (50/50)	20	74	41

10

【0074】

二重結合の部分的な異性化を検出した。形成された2つの生成物は、5%未満の3-ニトロ-4-フェニル-4,5-ジヒドロ-3H-ピラゾールおよび約36%の3-ニトロ-4-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾールである。

【0075】

[実施例7]

実施例2で説明したような連続的な反応器の構成において、ジアゾメタンの桂皮酸メチルへの環化付加を行った。1. 2M KOH/2-プロパノール(0.5ml/分)と0.4M Diazald(登録商標)/カルピトール溶液(1.0ml/分)とを混合し、それらを60°Cで反応させることによって、ジアゾメタンを調製した。反応時間は85秒であった。ジアゾメタンを有機層に抽出するために、この均一溶液にNaCl-水の連続流れ(2.0ml/分)およびMTBE/ヘプタン(50/50)の連続流れ(3.0ml/分)を添加した。ジアゾメタンを含む有機層は膜を透過し、そこで、それは、反応温度T2(滞留時間49~74秒)で、0.5M 桂皮酸メチル/MTBE-ヘプタン溶液と反応する。有機溶液を¹H-NMRで分析した。結果を表6に示す。

20

【0076】

【表 6】

30

表6

0.4M Diazald®/ 溶媒	1.2M KOH/ 溶媒	桂皮酸 メチル	0.5M 桂皮酸メチル/ 溶媒	反応温度 T2	滞留時間 t2	収率 (ジアゾ メタン)
1.0 ml/分	0.5ml/分	当量		°C	秒	%
カルピトール	2-プロパノール	1.25	MTBE/ヘプタン (50/50)	2	74	62

40

【0077】

二重結合の部分的な異性化が検出される。形成された2つの異性体は、10%の4-フェニル-4,5-ジヒドロ-3H-ピラゾール-3-カルボン酸メチルおよび52%の4-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチルである。

【0078】

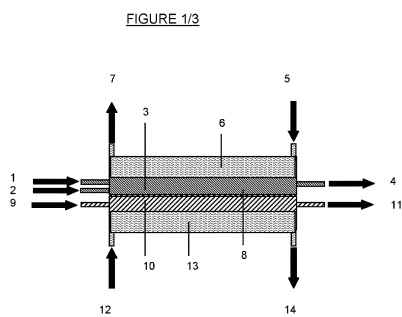
50

〔実施例 8〕

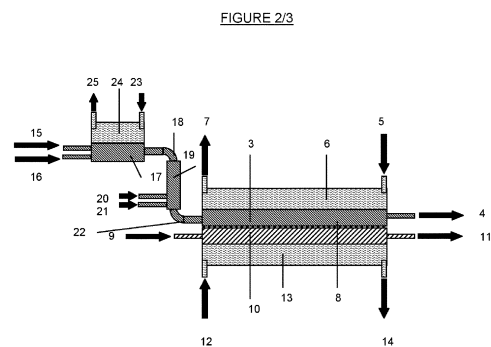
水中の 1.0 M N-メチルー尿素および 1.1 M 亜硝酸ナトリウムの溶液の連続流れ (0.50 ml / 分) をフローリアクター中に供給し、MTBE / THF / 水 (96 / 4 / 1.5 体積) 中の 0.5 M 硝酸の連続流れ (1.3 ml / 分) と連続的に混合した。60℃での 3 分の反応時間後に、反応混合物はフローリアクターに入り、そこで、それを、水中の 4.0 M 水酸化カリウムの溶液の連続流れ (0.6 ml / 分) と混合した。次いで、0℃での 30 秒の反応時間後に、有機溶媒および形成されたジアゾメタンが膜を透過し、これを MTBE / ヘプタン (50 / 50 体積) 中の 1.0 M 安息香酸の流れ (1 ml / 分) と接触させた。20℃での 2 分の反応時間後に、GC で測定したところ、有機相は、N-メチルー尿素に基づき 48 % の収率を示す、安息香酸メチルを含有していた。

10

【図 1】

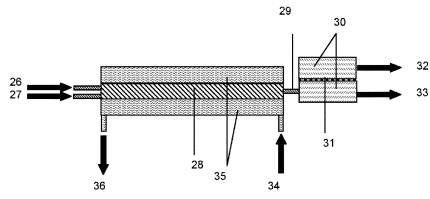


【図 2】



【図 3】

FIGURE 3/3



フロントページの続き

- (72)発明者 レイントジェンス, ラファエル, ウィルヘルムス, エリザベス, ギスレイン
オランダ, エヌエル-6100 アーアー エヒト, ピー. オー. ボックス 4
- (72)発明者 ディエルマンス, フベルトゥス, ヨハネス, アドリアヌス
オランダ, エヌエル-6100 アーアー エヒト, ピー. オー. ボックス 4
- (72)発明者 タタガー, メフル
オランダ, エヌエル-6100 アーアー エヒト, ピー. オー. ボックス 4
- (72)発明者 コニングス, ジェロエン, フベルティナ, ゲラルドゥス
オランダ, エヌエル-6100 アーアー エヒト, ピー. オー. ボックス 4

審査官 天野 斉

(56)参考文献 国際公開第2007/077607 (WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07C

B01D