

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4150497号
(P4150497)

(45) 発行日 平成20年9月17日(2008.9.17)

(24) 登録日 平成20年7月4日(2008.7.4)

(51) Int.Cl.		F I	
CO7D 213/74	(2006.01)	CO7D 213/74	
BO1J 31/02	(2006.01)	BO1J 31/02	1O2Z
BO1J 37/00	(2006.01)	BO1J 37/00	D
CO7B 61/00	(2006.01)	CO7B 61/00	3OO
CO7D 213/84	(2006.01)	CO7D 213/84	

請求項の数 26 (全 24 頁)

(21) 出願番号 特願2000-505129 (P2000-505129)
 (86) (22) 出願日 平成10年7月31日(1998.7.31)
 (65) 公表番号 特表2001-512102 (P2001-512102A)
 (43) 公表日 平成13年8月21日(2001.8.21)
 (86) 国際出願番号 PCT/US1998/016024
 (87) 国際公開番号 W01999/006370
 (87) 国際公開日 平成11年2月11日(1999.2.11)
 審査請求日 平成17年5月18日(2005.5.18)
 (31) 優先権主張番号 60/054,473
 (32) 優先日 平成9年8月1日(1997.8.1)
 (33) 優先権主張国 米国(US)
 (31) 優先権主張番号 60/055,086
 (32) 優先日 平成9年8月1日(1997.8.1)
 (33) 優先権主張国 米国(US)

(73) 特許権者 398005087
 ヴァーテラス・スペシャリティーズ・イン
 コーポレーテッド
 Reilly Industries, I
 nc.
 アメリカ合衆国インディアナ州46204
 , インディアナポリス, ノース・メリディ
 アン・ストリート 300, 스위트 1
 500
 300 N. Meridian Str
 eet, Suite 1500, Indi
 anapolis, Indiana 46
 204, United States o
 f America

早期審査対象出願

最終頁に続く

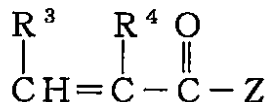
(54) 【発明の名称】 超求核性4-置換-ピリジン触媒、及びその調製に有用な方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

4 - (第2又は第3)アミノピリジンを調製する方法であって、
 4 - 置換基として脱離基を有する4 - 置換ピリジン塩基を以下の式：

【化1】



[式中、

R³及びR⁴は、各々が同一であっても又は互いに異なっていても良く、それぞれ - H 若しくはC₁ - C₄アルキル基であり；そして

Zは、-OR⁷又はNR⁵R⁶であり、ここにおいて、R⁵及びR⁶は、各々が同一であっても又は互いに異なっていても良く、そして互いに環を形成していても良く、それぞれ - H若しくはC₁ - C₈アルキルであり、；そしてR⁷は - H又はC₁ - C₈アルキルである]

の活性化剤と反応させ、対応する1, 4 - 置換ピリジンを得て；

前記1, 4 - 置換ピリジンを第1又は第2アミンと反応させ、4 - 位の脱離基をアミノ基と置換して、そして対応する1 - 置換 - 4 - (第2又は第3)アミノピリジンを形成

し、ここにおいて、前記アミンは、1, 4 - 置換ピリジンに対し少なくとも2 : 1のモル比で含まれ、そして前記反応は強塩基を含まない置換反応媒体中で行われる；そして

1 - 置換 - 4 - アミノピリジン化合物を塩基性条件下で処理し、1 - 置換基を除去しそしてそれにより4 - (第2又は第3)アミノピリジンを含む産物媒体を形成することを含み、前記調製方法。

【請求項2】

前記アミンが、ジアルキルアミンである、請求項1記載の方法。

【請求項3】

前記ジアルキルアミンが、ジメチルアミンである、請求項2記載の方法。

【請求項4】

前記置換反応媒体が、前記反応の完了時に8から10のpHを有する、請求項1記載の方法。

【請求項5】

前記置換反応媒体が、前記1, 4 - 置換ピリジン及び前記アミンによって提供される塩基性pHを有する、請求項1記載の方法。

【請求項6】

前記アミンがジメチルアミンである、請求項5記載の方法。

【請求項7】

前記活性化剤が、アクリル酸又はメタアクリル酸である、請求項1記載の方法。

【請求項8】

前記活性化剤が、アクリル酸である、請求項7記載の方法。

【請求項9】

前記活性化剤が、アクリルアミド又はメタアクリルアミドである、請求項8記載の方法。

【請求項10】

4 - アミノピリジン化合物を産物媒体から有機溶媒に抽出して抽出物媒体を形成し；前記抽出物媒体を蒸留し、有機溶剤を4 - (第2又は第3)アミノピリジンから分離することをさらに含む、請求項1記載の方法。

【請求項11】

前記蒸留後、そして4 - (第2又は第3)アミノピリジンを再結晶化することなく、4 - (第2又は第3)アミノピリジンを溶融加工して粒状形態とすることをさらに含む、請求項10記載の方法。

【請求項12】

前記4 - (第2又は第3)アミノピリジンが、4 - N, N - ジアルキルアミノピリジンである、請求項11記載の方法。

【請求項13】

4 - N, N - ジアルキルアミノピリジンが、4 - N, N - ジメチルアミノピリジンである、請求項12記載の方法。

【請求項14】

前記溶融加工がフレーキングを含む、請求項13記載の方法。

【請求項15】

前記溶融加工が押し出し粒化を含む、請求項13記載の方法。

【請求項16】

4 - (第2又は第3)アミノピリジンを調製する方法であって、

第1に、4 - 置換基として脱離基を有する4 - 置換ピリジン塩基を、以下の式：

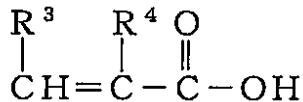
10

20

30

40

【化 2】



[式中、R³及びR⁴は、各々が同一であっても又は互いに異なっていても良く、各々 - H 又は C₁ - C₄アルキル基である]

の - 不飽和酸と反応させ、対応する第 1 の 1 , 4 - 置換ピリジンベタインを形成し ;

第 2 に、1 , 4 - 置換ベタインを、第 1 又は第 2 アミンと、強塩基の存在しない媒体

中で反応させて脱離基を置換し、第 2 の 1 , 4 - 置換ピリジンベタインを形成し ; そして

第 2 の 1 , 4 - 置換ベタインを塩基性条件下で処理し、1 - 置換基を除去しそして 4 - (第 2 又は第 3) アミノピリジンを形成することを

含む、前記調製方法。

【請求項 17】

前記酸が、アクリル酸又はメタアクリル酸である、請求項 16 記載の方法。

【請求項 18】

前記酸が、アクリル酸である、請求項 17 記載の方法。

【請求項 19】

前記第 1 又は第 2 アミンが、前記第 1 の 1 , 4 - 置換ピリジンベタインに対して少なく

とも 2 : 1 のモル比で存在する、請求項 16 記載の方法。

【請求項 20】

前記アミンが、ジアルキルアミンである、請求項 19 記載の方法。

【請求項 21】

前記ジアルキルアミンが、ジメチルアミンである、請求項 20 記載の方法。

【請求項 22】

前記第 2 の反応が、アミン及びピリジンベタインにより提供される pH で行われる、請求項 21 記載の方法。

【請求項 23】

前記アミンが、ジメチルアミンである、請求項 22 記載の方法。

【請求項 24】

前記 4 - 置換ピリジン塩基が、4 - シアノピリジンである、請求項 16 記載の方法。

【請求項 25】

連続式で行われる、請求項 1 ないし 24 の何れか 1 項に記載の方法。

【請求項 26】

前記方法が、1 又はそれ以上の管式反応器で行われる、請求項 25 記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

関連する出願への参照

本出願は、それぞれの全体が本明細書中に参考文献として援用される、1997年8月1日出願の米国特許出願番号第60/055,086号及び1997年8月1日出願の米国特許出願番号第60/054,473号に関する優先権を主張する。

【0002】

発明の背景

本発明は、一般的に 4 - 置換ピリジン化合物の調製及び使用の分野に、そして特に新規な形態の超求核性 4 - 置換ピリジン触媒、並びに前記触媒及び他の 4 - 置換ピリジンの調製に有用な求核性置換の方法に関する。

【0003】

更なる背景として、4 - 位にアミノ (好ましくは第 3 アミノ) 基を持つ多くのピリジンは、超求核的特性を有し、アシル化及び他の反応の触媒としての使用に非常に有利となつて

10

20

30

40

50

いることは周知である。例えば、化合物 4 - N , N - ジメチルアミノピリジン (D M A P) は、医薬及び農業産業界でのアシル化並びに他の反応のために、大規模に世界中で使用されている。歴史的には、D M A P のような 4 - 置換ピリジンの調製は、幾つかの挑戦が発表されている。

【 0 0 0 4 】

例えば、ピリジン環の 4 - 位の一つの基を、他の基に転換する効果的方法を発見する為に、多数の研究努力が世界中で行われている。早期には、研究者は、遊離ピリジン塩基を、適当な薬剤へ直接暴露することにより、4 - 位の効果的修飾が得られるであろうと言うことに希望的であった。然しながら、これは、最も興味のある 4 - 位の修飾は、過酷な条件と引き換えでのみ起こると言う結果となった。例えば、2 - プロモピリジンは、アンモニアとの反応で 2 - アミノピリジンに転換出来るが、しかし 2 0 0 の高温でそして加圧下でのみ転換出来る。Den Hertog 等、Rec. Trav. Chim., 51, 381 (1932)。同様に、ジメチルアミンを 4 - クロロピリジンと加圧下でそして 150 のみ反応させる (L. Pentimalli, Gass. Chem. Ital., 94, 902 (1964))、商業規模には適さない方法がある。同様に商業規模に適さない方法としては、Hauser, J. Org. Chem., 15, (1949) に記載された、エーテル性溶液又は液体アンモニア中でのナトリウム又はカリウムアミドとメチルアニリン化金属の反応である。N - ピリジル - 4 - ピリジニウムクロリド塩酸塩又は 4 - フェノキシピリジンを、4 - 位を置換する為に求核試薬と反応させている (D. Jerchel 等、Chem. Ber., 91, 1266 (1958))。然しながら、これらピリジン出発物質は、流通から離れて久しく、従ってこのような方法が大規模に行なわれた場合は問題であろう。

10

20

【 0 0 0 5 】

遊離塩基ピリジンの直接 4 - 置換の困難さを考慮して、多数の方法が開発され、これらの方法では、ピリジン環の 4 - 位 (又は 2 - 位) をピリジンの環の窒素を修飾することにより、求核性置換の為に活性化している。このような方法は、一般的に活性化 - 置換 - 脱活性化法として知られており、そして今日までピリジン基質の N - 酸化又は第 4 級化のいずれかを含み、両者とも環の 2 - 及び 4 - 位を、求核性攻撃及びこれらの位置の脱離基の排除に向けて活性化することが知られている。ピリジンの環の 2 - 及び 4 - 位を活性化する方法としての N - 酸化の研究は、第 4 級化に比較して少ない。これは、N - 酸化によって得られる活性化の水準が、第 4 級化のそれより低いと言う事実によるものであろう。後者の分野に於いては、4 - シアノピリジンのような 4 - 置換ピリジンを、ヨウ化アルキル (例えばヨウ化メチル) によって第 4 級化し、そしてアンモニアと反応させて、対応する 4 - アミノピリジンを形成出来ることが知られている。Metzger 等、J. Org. Chem., 41 (15), 2621 (1978)。然しながら、上記アルキル第 4 化合物の脱第 4 級化は、それぞれの方法が工業規模に於いては重大な困難を招く、トリフェニルホスフェン / ジメチルホルムアミド (Aumann 等、J. Soc. Chem. Commun., 32, (1973))、トリフェニルホスフェン / アセトニトリル (Kutney 等、Synth. Commun., 5 (2), 119 (1975)) 及びジアザピシクロナン / ジメチルホルムアミド又はチオ尿素 (Ho, Synth. Commun., 3, 99 (1973)) のような比較的異質な試薬のみが報告されているので、問題を招く。

30

40

【 0 0 0 6 】

比較的最近になって、研究努力により、商業規模で非常に有利に実施できる第 4 級化 - 活性化による 4 - 置換法が得られた。例えば、Bailey 等に付与された米国特許第 4, 158, 093 号は、4 - 置換ピリジン塩基を、強酸の存在下で、2 - 又は 4 - ビニルピリジンで第 4 級化し、ピリジンエチル第 4 塩を得る経路を記載している。この活性化した第 4 化合物型を、次いで 4 - 位に求核性置換を行い、そして引き続いて苛性ソーダの存在下で脱第 4 級化出来る。

【 0 0 0 7 】

Nummy に付与された米国特許第 4, 672, 121 号及び第 4, 772, 713 号の

50

両者は、4 - 置換ピリジン塩基を、第4級化試薬としてのアクリルアミド又はアルキルアクリルアミドと反応させ、そして得られたカルバモイル第4化合物又はその誘導体を、その4 - 位で求核性置換を行い、又脱第4級化を行う方法を記載している。これらの特許 ' 1 2 1 及び ' 7 1 3 号に於いて、第4級化は、強酸の存在下で行われ、そして置換及び脱第4級化は、アルカリ金属の水酸化物若しくは炭酸化物のような強塩基、又は強アミド塩基の存在下で行われている。

【 0 0 0 8 】

上記の研究努力は、商業化の成功と超求核性触媒、DMA P、の世界中での使用により過去15年に最高潮に達し、そして同様に有用な4 - 置換ピリジン化合物に対する経路への扉を開いた。しかしながら、新規なそして改良されたピリジンの4 - 置換法、及び改良された形態の産物への必要性は残っている。望ましい方法は、容易に入手可能な出発物質及び試薬の使用にもかかわらず、高純度の産物を提供しそして精製工程を最小化及び/又は簡素化することを、内含するであろう。改良された方法は、試薬の使用及び循環物質の必要性又は危険な廃棄物の処理若しくは処分をもまた最小化するであろう。同様に、新規な産物の形態、特に超求核性4 - 置換ピリジン触媒の形態は、今日まで入手可能であった結晶状又はフレーク状の形態の触媒の取扱い上経験した困難さを、無くすか又は減少するであろう。本発明は、それぞれがこれらの必要性の一つ又はそれ以上を対象とした、幾つかの態様を提供する。

【 0 0 0 9 】

発明の概要

従って、本発明の一つの特徴は、独特の形態の超求核性4 - 置換ピリジン触媒の提供、及びそれを製造する方法にある。粒状超求核性4 - 置換ピリジン触媒、特にモノアルキルアミノ - 又はジアルキルアミノピリジン触媒の調製の好ましい方法は、超求核性触媒を溶融流動塊 (molten flowable mass) として提供する工程を含む。この流動塊を、次いでオリフィスを通して、形成する粒子に対応する分割した液体部分として押出す。これら液体部分を、次に、冷却して粒状超求核性触媒を形成する。粒状超求核性触媒、最も好ましくは4 - N, N - ジメチルアミノピリジン (DMA P) は、望ましくは約1から約10 mmの平均粒子直径を有する。適当な溶融温度は、触媒の融点、例えばDMA Pでは111 - 112、から触媒の分解温度の僅か下までの範囲であり、好ましい溶融温度は、触媒の融点付近から融点の約50 上、例えばDMA Pの場合約112 から約160、更に好ましくは、融点から融点の約30 上、そして特にDMA Pの場合約115 から130 の範囲である。

【 0 0 1 0 】

更に好ましい方法に於いては、押出し工程は、分割された部分を形成する為に、任意に設計した設備を使用して行われる。例えば、前記設備は、流動塊を、適当な大きさの液滴を得るように、あらかじめ定められた時間幅でオリフィスを通して出すように備えられた、押出し装置を含んでも良い。この制御は、例えば、各々がオリフィスを有する第1及び第2の壁部材であって、ここにおいて、当該壁部材は互いに可動であり、あらかじめ定められた時間幅で周期的に第1部材のオリフィスを第2部材のそれと一致する、ような前記壁部材を備えることにより達成できる。流動塊は、第1及び第2の部材のオリフィスが一致した時に、ある量の流動塊が一致したオリフィスを通して、例えば下向きにベルトコンベヤー上に押出されるように、第1の壁部材に対し加圧される。この目的に最も好ましい装置は、第1部材として、流動塊で満たされそして加圧された第1の容器、例えばドラム、及び第2部材として第1の容器を覆う第2の容器、例えば第2のドラムを含む。各々の容器はオリフィスを有し、そしてお互いに対して可動(例えば回転できる)である(好ましくは固定した内部容器及び可動(回転する)外部容器を備える)。第2容器の動きは、オリフィスの前もって決められた時間と周期的に一致し、この間に超求核性触媒物質の液滴は一致した(aligned)オリフィスを通して、そして通過するコンベヤー上に下向きに押出される。前記のような方法は、均一な大きさ及び形、例えば一般的に半円形である、好ましい滑らかな表面を持った超求核性触媒粒子を提供する。

【 0 0 1 1 】

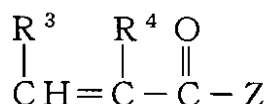
本発明のもう一つの好ましい態様は、粒状超求核性 4 - (第 2 又は第 3) アミノピリジン触媒、特に DMA P のようなジアルキルアミノピリジンを含む触媒組成物を提供する。好ましい前記触媒は、実質的に均一な大きさ及び / 又は形状の滑らかな粒子を持つ、最も好ましい触媒の形態で、約 1 mm から約 10 mm の平均粒子直径を有する。

【 0 0 1 2 】

本発明の別の好ましい態様は、4 - 置換ピリジンへの改良された活性化 - 置換 - 脱活性化経路に関する。そのような好ましい態様の一つは、4 - (第 2 又は第 3) アミノピリジンを調製する方法を含む。この方法は、4 - 置換基として脱離基を有する 4 - 置換ピリジン塩基出発物質の、以下の式：

【 0 0 1 3 】

【 化 7 】



【 0 0 1 4 】

[式中、

R³ 及び R⁴ は、各々が同一であっても又は互いに異なっていても良く、それぞれ - H 若しくは C₁ - C₄ アルキル基であり；そして

Z は、- OR⁷ 又は NR⁵R⁶ であり、ここにおいて、R⁵ 及び R⁶ は、各々が同一であっても又は互いに異なっていても良く、そして互いに環を形成していても良く、それぞれ - H 若しくは C₁ - C₈ アルキルであり、；そして R⁷ は - H 又は C₁ - C₈ アルキルである]

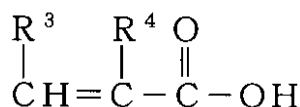
の活性化剤との反応を含む。この反応は、活性化 1, 4 - 置換ピリジンを形成し、これを次いでピリジンに対して少なくとも 3 : 1 のモル比の第 1 又は第 2 アミンと反応させ、対応する 1 - 置換, 4 - (第 2 又は第 3) アミノピリジンを形成する。1 - 置換, 4 - (第 2 又は第 3) アミノピリジンは、次いで 1 - 置換基を除去し、それにより 4 - (第 2 又は第 3) アミノピリジンを含む産物媒体を形成するために処理される。置換工程を、置換反応で求核試薬として使用するアミンの大過剰モルの存在下で行うことにより、アルカリ金属の水酸化物のような強塩基の使用を最小化又は廃止出来ること、そして下流での産物の分離が簡略化され、溶剤再結晶化工程を使用しなくとも、高純度の白色の 4 - (第 2 又は第 3) アミノピリジン産物を提供出来ることを見出した。この方法はアミンがジメチルアミンである DMA P の製造に優先的に適用される。この方法の活性化剤は、好ましくはアクリル酸又はアクリルアミドである。

【 0 0 1 5 】

本発明のもう一つの態様は、活性化ピリジン種がピリジンベタインである、4 - 求核試薬置換ピリジンの活性化 - 置換 - 脱活性化経路を提供する。好ましい方法は、4 - 置換基として脱離基を有する 4 - 置換ピリジン塩基出発物質を以下の式

【 0 0 1 6 】

【 化 8 】



【 0 0 1 7 】

[式中、R³ 及び R⁴ は、各々が同一であっても又は互いに異なっていても良く、各々 - H 又は C₁ - C₄ アルキル基である]

の , - 不飽和酸と反応させることを含み、対応する活性化 1, 4 - 置換ピリジンベタ

10

20

30

40

50

インを形成する。ベタインは求核試薬 (Nu) と反応し、脱離基を置換し、そして 1 - 置換, 4 - Nu - ピリジンベタインを形成する。このベタインは、次いで 4 - Nu - ピリジン化合物から 1 - 置換基を除去される。この態様の好ましい方法は、 α - 不飽和酸以外の酸の存在無しで行われる活性化工程を含み、そして更に求核性置換は、求核試薬として使用される、第 1 又は第 2 アミンがピリジンベタインに対して少なくとも 3 : 1 のモル比で存在する温和な塩基性条件下で (即ち、アルカリ金属の水酸化物のような強塩基の存在無しで) 任意に行われる。今日までのこの最も望ましい形態として、この方法は、4 - シアノピリジンとアクリル酸の反応を含み、対応するベタインを形成する。このベタインを、ジメチルアミンと反応させ、対応する 4 - N, N - ジメチルアミノピリジンを形成する。このベタインを、次いで水酸化ナトリウムのような強塩基の存在中で処理し、1 - 置換基を除去しそして DMA P を形成する。

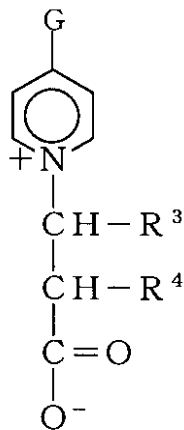
10

【 0 0 1 8 】

本発明のなお、更なる態様は、新規な任意に単離される、以下の式

【 0 0 1 9 】

【 化 9 】



20

【 0 0 2 0 】

[式中、

G は、- CN 及び - NR¹R² から選択され、ここにおいて、R¹ 及び R² は、各々が同一であっても又は互いに異なっていても良く、それぞれ - H 又は 1 ないし約 10 個の炭素原子を有する炭化水素基であり；そして

30

R³ 及び R⁴ は、各々が同一であっても又は互いに異なっていても良く、- H 及び C₁ - C₄ アルキル基から選択される]

のピリジンベタインを提供する。

【 0 0 2 1 】

本発明のなお、更に好ましい態様は、本発明の方法により製造できる、熱安定性 4 - (第 2 又は第 3) アミノピリジン触媒を提供する。このような熱安定性は、いくつかある方法の一つ又はそれ以上によって示すことが出来る。例えば、好ましい産物、特に DMA P 産物は、約 50 未満の A P H A 色度を有しそして窒素雰囲気中で約 120 で約 24 時間加熱した場合、約 50 以下の A P H A 色度の増加を示す。例えば、更に好ましい DMA P 産物は、約 10 未満の A P H A 色度を有し、そして窒素雰囲気中で約 120 で約 24 時間加熱した場合、約 50 以下の A P H A 色度の増加を示す。熱安定性を証明するもう一つの特徴に於いて、本発明は、20 未満、更に好ましくは 10 未満の A P H A 色度を有するアモルファス (即ち非結晶性型) 4 - (第 2 又は第 3) アミノピリジン触媒、特に DMA P 触媒を提供する。

40

【 0 0 2 2 】

本発明は、改良された超求核性触媒、並びに前記触媒及び他の有用な置換ピリジンの調製に使用出来る、改良された合成経路を提供する。新規な触媒形態は、以前に超求核性触媒で経験した、取扱い上及び操作上の困難さを克服し、そして好ましい方法は、容易に入手

50

可能な物質を使用し、試薬の使用を最小化し、及び／又は産物の精製工程の困難さ及び／又は数を最小化しながら、高収率を得るために使用することが出来る。本発明の、別の目的、特徴及び有利な効果は、以下の記述から明らかとなるであろう。

【 0 0 2 3 】

好ましい態様の説明

本発明の原理の理解を助ける目的で、本発明のある好ましい態様に言及し、そしてそれを記述するに特定の用語を使用する。本発明に関連する当業者にとって普通に起こるように、本明細書に記載したような本発明の原理の、企図される変更、更なる修正及び応用により、本発明の範囲を制限することを意図したものではないことは、やはり了解されるであろう。

10

【 0 0 2 4 】

上記に開示したように、本発明の一つの好ましい態様は、新規な形態の超求核性触媒を提供する。本発明による新規な形態は粒状触媒であり、そして溶融物押し出し成型法により調製することができ、当該方法により分割された液体部分を得て、それを固化し滑らかな粒子又は小球 (p r i l l s) を形成する。

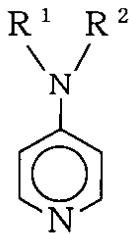
【 0 0 2 5 】

本発明の溶融物押し出し成型法は、好ましくは溶融 4 - (第 2 又は第 3) アミノピリジン触媒の押し出し成型を含む。本発明に使用する好ましい触媒には従って以下の式：

【 0 0 2 6 】

【 化 1 0 】

20



【 0 0 2 7 】

[式中、R¹及びR²は、各々が同一であっても又は互いに異なっていても良く、それぞれ - H 又は 1 ないし約 10 個の炭素原子を有する炭化水素基、特に - H 又は C₁ - C₁₀ アルキルである、但し少なくとも R¹及びR²の片方はアルキルのような炭化水素基であることを条件とする]

30

のものを含む。更に好ましい触媒は、R¹及びR²のそれぞれがアルキル、特にメチルのような低級 (C₁ - C₄) アルキルである場合得られる。本発明による溶融物押し出し成型法に、最も好ましい触媒は、DMA P (即ち、R¹及びR²の両者がメチルである) である。

【 0 0 2 8 】

上記に開示したように、触媒は、溶融している時に、所望の大きさの粒子を得るような方法で、オリフィスを通して押し出される。本発明の方法は、例えば、本明細書中に参考文献として全体が援用される、米国特許第 4, 279, 579 に記載された、押し出し成型装置で行なうことが出来る。そのような装置は、複数のオリフィスを有する、第 1 の円筒形容器、並びに第 1 の容器に配置された、複数のオリフィスをまた含む第 2 の円筒形容器を含む。触媒の流動性溶融塊を第 2 の容器に入れる手段が設けられおり、容器間に相対的な回転を与え、そして第 1 容器の通路を第 2 容器の通路と周期的に一致させる手段も設けられており、流動塊の液滴が通路を下向きに、これも装置に設置されたベルトコンベヤー上に落ちる。分割された液滴又は部分を流動性粒子を形成する為に固化するような方法は、一般的にプリリング (p r i l l i n g) 法と呼ばれ、そして得られた粒子をプリル (p r i l l s) と呼ぶ。好ましい方法に於いて、ベルトコンベヤーは、冷却されたステンレススチールのベルトであり、一致したオリフィスにより得られる、通路から出てきた、流動塊の液滴の固化を促進する。前記方法を行なうのに適した装置は、米国、ニュージャージー

40

50

一州、トタワのSandvic Process Systems Inc. から商業的に入手可能である。前記装置に関する更なる情報は、Sandvik Rotoform (登録商標) Process、最高級パステルを高生産率で、低生産コストで(1993); 化学工業に於ける化学的経験の世界: Sandvik Process Systemsと題する文献を含む、Sandvicの商用文献、から入手可能である。

【0029】

上記したように、超求核性触媒は、熔融状態で押し出し成型法に提供される。好ましい溶融加工温度は、触媒の融点付近から、触媒の分解温度までの範囲である。更に好ましい温度は、融点付近から、使用する触媒の融点の約50 上までであろう。最も好ましい触媒であるDMA Pの場合、一般的に適当な温度範囲は、約112 から約200 であり、そして更に好ましい温度範囲は、約115 から約130 である。いかなる場合でも、使用する温度は、手近な条件を考慮して選択されるであろうし、そして本発明による押し出し成型法に於ける触媒流動塊の所望する粘度を得る為に、最適化されるであろう。

10

【0030】

本発明による粒状触媒は、好ましくは、約1から約10 mm、更に好ましくは約1から約5 mmの平均粒子直径を持つ、滑らかな粒子を有するであろう。更に、好ましい触媒は、実質的に均一な形と大きさの粒子を有するであろう。上記したような好ましい押し出し成型法で製造した時、本発明の粒状触媒は、本発明による固体触媒に、改良された流動性を与える、実質的に三次元的な形(即ち、押し出された液滴は、それが広がって、実質的に二次元のフレークを形成する前に固化する)を有するであろう。上記により調製された好ましい粒子は、(ベルトコンベヤに接触するため)第1の側に一般的に比較的平らな又は二次元的表面をまた持ち、そして第1の側の反対側の第2の側に一般的に弓形の表面を有するであろう。本発明の好ましい粒状触媒は、また水性溶媒に望ましい溶解性を示し、即ち、乾燥状態では容易に取り扱えそして操作できる粒状の形態であるが、一度水性溶媒中に入れると、触媒粒子は壊れそして溶液中に比較的容易にそして早く、一般的に慣用的に使用される触媒としての量(例えば、溶液中の約10重量%以下の濃度で)に於いて、攪拌することにより、数分以内で溶解する。更に、本発明の好ましい粒状産物は、低い水準の、更に好ましくは5重量%以下の、最も好ましくは3重量%以下の、600ミクロン以下の粒子直径を持つ微粉を、含むであろう。好ましい産物の粒子の一体性は、また磨耗及び衝撃の条件下での、微粉の発生を最小化するであろう。例えば、好ましい産物は、以下の実施例9で更に記載されるように、試験法S4-77及び/又はS5-77による破碎試験に於いて、10重量%未満の微粉を発生し、更に好ましくは5重量%未満そして最も好ましくは2重量%未満の微粉を発生するであろう。

20

30

【0031】

本発明の粒状触媒は、自由に流れ、そして固まらないか僅かに固まる傾向を示す。これらの触媒は、従って以前の結晶状又はフレーク状の形態のDMA Pで経験した困難さを克服し、そして製造、貯蔵及び使用上の操作で好都合に取り扱える。例示として、本発明の触媒は、重力流又は真空法(例えば、反応器への重力流による添加又は真空添加)を含む輸送操作に、充分適合させることによる利益を証明し、そしてそのような操作を促進する為に使用する容器に、任意に充填することが出来る。例えば、重力流による添加の場合、本発明の粒状触媒は、反応器の入口に接続して使用する、そして接続時又はその後には作動可能となる、産物放出機構を備えた、容器に充填することが出来る。このような容器は、容器の開口部からの効率的な粒状触媒の重力流に使用しても良く、そしてこれに関しては、産物放出機構の作動時に、全ての粒状触媒を放出するのに適した形を持っていても良い。この為に、容器は、反応器入口に接続する為に使用する、容器の開口部に向かって下向きに傾いた、一つ又はそれ以上の壁部材を、含んでいても良い。この方法により、本発明の粒状触媒の、安全で、効率的なそして便利な使用が促進される。

40

【0032】

本発明の利益ある粒子の調製に使用される超求核性触媒物質は、いかなる適当な経路で合成しても良い。例えば、これは、それぞれが本明細書に参考文献として全体が援用される

50

、米国特許第4、158,093号、第4,672,121号又は第4,772,713号の何れか一つに記載された活性化 - 置換 - 脱活性化技術を使用して調製しても良い。超求核性触媒の出発物質もまた、以下に記述する本発明の改良された合成方法によって調製しても良い。

【0033】

本発明の一つの好ましい方法は、4 - 置換ピリジン化合物の調製に対する活性化 - 置換 - 脱活性化の方法を含み、ここに於いて、活性化剤はアクリル酸誘導体又は類似体であり、そしてここに於いて、置換工程は、置換反応中に、脱離基を置換する求核試薬として使用される、第2又は第3アミン (R^1 及び R^2 を上記で定義した HNR^1R^2) の大過剰の存在下で、行なわれる。

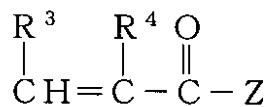
10

【0034】

従って、本発明の方法によれば、Lが脱離基である、4 - L - 置換ピリジン塩基は、まず、以下の式：

【0035】

【化11】



20

【0036】

[式中、

R^3 及び R^4 は、各々が同一であっても又は互いに異なっても良く、それぞれ - H若しくは $C_1 - C_4$ アルキル基であり；そして

Zは、 NR^5R^6 又は $-OR^7$ であり、ここにおいて、 R^5 及び R^6 は、各々が同一であっても又は互いに異なっても良く、そして互いに環を形成していても良く、それぞれ - H若しくは $C_1 - C_8$ アルキルであり、；そして R^7 は - H又は $C_1 - C_8$ アルキルである]の活性化剤との反応により、活性化されるであろう。

【0037】

好都合な活性化反応は、高水準の転換を促進する為に、ピリジン塩基出発物質に対し、モルの過剰の活性化剤を、一般的に使用するであろう。従って、活性化剤とピリジン塩基出発物質のモル比は、典型的にはそれぞれ1.05 : 1から約10 : 1の範囲、更に典型的には約1.05 : 1から約5 : 1の範囲であろう。更に、活性化剤は、不必要な重合を阻止するために、一つ又はそれ以上の重合阻止剤を含んでいても良い。例えば、重合阻止剤は、MEAQ又は蒸留条件下で活性化剤の重合を阻止するのに効果的な、フェニルチアジンのような、適当なチアジン化合物であっても良い。

30

【0038】

活性化工程は、好ましくは強酸触媒 (3以下のpKa)、例えば強有機酸、又はHCl、HBr、HI、硫酸若しくはリン酸のような、強無機酸の存在中に行なわれる。このような酸は、典型的には4 - L - 置換ピリジン出発物質に対して、約1 - 3 : 1のモル比で、更に好ましくはピリジン出発物質に対して僅かに過剰モル (例えば、約1.05 : 1のモル比) で使用されるであろう。活性化反応は、また好ましくは典型的には約50 から約100 の温度範囲、更に好ましくは約70 から約80 の範囲の加熱条件下で行なわれる。活性化反応は、数時間にわたって行なうことが出来、更に好ましい本発明の方法では、約4時間で約95%以上の転換が得られた。

40

【0039】

活性化工程中の反応物の濃度は、使用する特定の反応体及び試薬によって変化し、そしてこの変数の最適化は、十分に当業者の技術の範囲であろう。適当な反応物濃度は、一般的に約10%から約60重量%、更に典型的には約30%から約55重量%の範囲の活性化ピリジン中間体を含む反応後溶液を提供する。

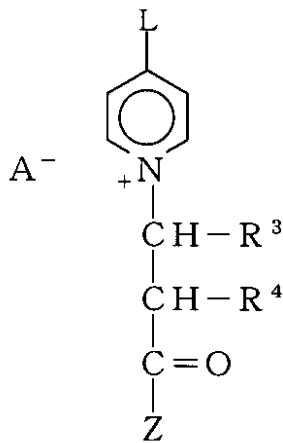
50

【 0 0 4 0 】

上記活性化反応の好ましい産物は、従って以下の式を有するであろう。

【 0 0 4 1 】

【 化 1 2 】



10

【 0 0 4 2 】

[式中、

Z、R³及びR⁴は先にも上記で定義した通りであり；そして

20

A⁻は、陰イオンであり（例えば強酸触媒の陰イオンにより提供される）；そして

Lは、シアノ、ハロ（フッ素、塩素、臭素又はヨウ素）、6ないし10個の炭素原子を有し、所望により1ないし4個の炭素原子を持つ一つ又はそれ以上のアルキル基で置換されているアリールスルホニル、6ないし10個の炭素原子を有するアリールスルホニルオキシ、1ないし8個の炭素原子を有するアルキルスルホニルオキシ；6ないし10個の炭素原子を有するアリールオキシ（例えば、フェノキシ）；6ないし10個の炭素原子を有するアリールチオ（例えば、フェニルチオ）、ニトロ等のような脱離基である]。

【 0 0 4 3 】

本発明によれば、活性化工程で形成された活性化1,4-L-置換ピリジンは、次いで、活性化1,4-置換ピリジンに対して、少なくとも約2：1のモル比で加えられた第1又は第2アミンの存在下で、活性化1,4-置換ピリジン及び第1又は第2アミンとの結合の完了時に、温和な（約8から約10のpH）塩基性となる条件下で、最も好ましくは、本質的にピリジン及び第1又は第2アミンにより与えられた塩基性pHで、即ち反応媒体中に水酸化ナトリウムのようないかなる強塩基も実質的に存在しない状態で、反応する。この反応を行なうにあたって、活性化ピリジン中間物を、アミン求核試薬の水溶液に加えることが、この方法がより綺麗な（clearer）方法を提供するので、一般的に好まれる。この目的での好ましいアミン求核試薬は、R¹及びR²を上記で定義した、式HNRR¹R²のものを含む。他の例示としてのアミンは、ヒドラジン、8個の炭素原子までのアルキレンジアミン、16個の炭素原子までのジアルキレントリアミン、ポリエチレンジアミン等を含む。

30

40

【 0 0 4 4 】

水酸化ナトリウム又は同様の塩基を使用していた、従来の既知の方法と比較して、そのような強塩基性条件が置換工程では必要ではないこと、そしてこれにより下流に、より容易に実質的に純粋な4-（第2又は第3）アミノピリジンを回収するために処理される、より綺麗な反応物媒体を与えることを見出した。更に好ましい置換反応は、ピリジン化合物に対して少なくとも3：1のモル比、典型的には約3-5：1のモル比の、第1又は第2アミンの存在中で行なわれる。この反応は、室温（約25）又は加熱条件下で、適切に行なうことが出来る。常圧の反応では、好ましい反応温度は、室温から反応混合物の最低沸点成分、典型的には第1又は第2アミンの沸点付近までであろう。例えば、DMA Pの製造に於いて、置換反応は、高温ではジメチルアミンが蒸発し始めるので、典型的には約

50

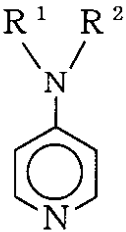
60 - 70 で行なわれる。

【0045】

置換反応に於いて、第1又は第2アミンは、脱離基“L”を置換し、水素原子を失い、活性化1-置換、4-(第2又は第3)アミノピリジンを形成する。この反応の完了の程度は、監視することが出来て、そして十分な転換が達成された時に、工程は脱活性化段階に移行する。脱活性化工程に於いて、1-置換、4-(第2又は第3)アミノピリジンは、1-置換基を除去する為に処理され、そしてそれにより、例えば以下の式：

【0046】

【化13】



10

【0047】

[式中、R¹及びR²は先に定義した通りである]

の4-(第2又は第3)アミノピリジンを含む、産物媒体を形成する。

20

脱活性化工程中の条件については、塩基性の加熱条件下で行なうのが好ましい。アルカリ金属の水酸化物のような強塩基を、1-置換基の除去を促進する利点の為に使用出来る。また所望する脱活性化は、より高い温度で高圧を使用しても良いが、約80 から約100 の範囲の温度で行なわれる。

【0048】

上記に示したように、置換工程を求核試薬として使用するアミンの大過剰モルの存在中に行なうことにより、置換工程でのアルカリ金属水酸化物のような強塩基の使用を、最小化又は廃止出来て、そして高純度の4-(第2又は第3)アミノピリジン産物を提供しながら、下流の産物の分離が簡素化されることが見出された。例えば、4-(第2又は第3)アミノピリジン産物の回収する為の典型的な反応物処理は、4-(第2又は第3)アミノピリジン産物を有機溶媒層に抜き出す為の、反応物媒体のトルエンのような非極性有機溶剤による抽出を含む。有機層は次いでピリジン産物を有機溶剤から分離する為に蒸留され、溶剤は典型的には低沸点を持つので、まず塔頂から収集される。本発明により、上記に記載した、置換反応を温和な塩基性条件下で行なう方法では、蒸留による分離が非常に綺麗であることが見出された。このことは、まず、より未精製のピリジン産物留分を収集し、次いで比較的純粋な留分を収集する必要を経験しているのに比較して、比較的純粋な産物として、塔頂から直接ピリジン産物を収集する明確な分離を提供する。更に、例えば後続するいかなる溶剤再結晶化なしで、蒸留工程からの白色DMA Pの回収によって示される方法から、高純度の産物を得ることが出来る。上記白色産物は、容易に50未満のAPHA色度を示し、そして以下の実施例4及び添付の図1によって例示するように、他の方法で調製したDMA P産物と比較して、優れた熱安定性を示す。従って、上記方法を後続する産物の溶融加工と、いかなる介在する結晶化の必要無しに、組み合わせることに利益がある。適当な溶融加工技術は、例えばフレーキング、又は上記に記載した押出し粒状化法を含む。

30

40

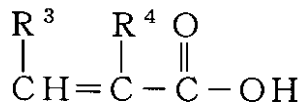
【0049】

本発明のもう一つの側面は、活性化中間体核種がピリジンベタインである、4-置換ピリジンへの活性化-置換-脱活性化合成経路を含む。一般的に言って、これら進歩性を有する方法は、4-置換基として脱離基を有する4-置換ピリジン塩基出発物質と以下の式：

【0050】

【化14】

50



【 0 0 5 1 】

[式中、 R^3 及び R^4 は、各々が同一であっても又は互いに異なっていても良く、各々 - H 又は C_1 - C_4 アルキル基である]

の、 - 不飽和酸との反応を含む、活性化工程を含み、対応する活性化 1, 4 - 置換ピリジンベタインを形成する。ベタインは、求核試薬 (Nu - H) と反応し、脱離基を置換しそして 1 - 置換, 4 - Nu - ピリジンベタインを形成する。このベタインは、次いで 1 - 置換基を除去する為に処理され、そして 4 - Nu - ピリジン化合物を形成する。

10

【 0 0 5 2 】

上記方法の活性化は、ピリジン環の陽に荷電した窒素に対応する、別の対抗イオンを組み込む第 4 級塩中間体の場合に対して、ベタイン中間体の形成を可能にする為に、本質的に、 - 不飽和酸以外の酸の無い媒体中で行なわれる。活性化工程は、望ましくは、ピリジン塩基出発物質のベタイン中間体への、高いそしてより早い転換を促進する為に、モル的に過剰の、 - 不飽和酸中に行なわれる。、 - 不飽和酸とピリジン塩基の適当なモル比は、それぞれ約 1 - 5 : 1 であり、好ましい比は、それぞれ約 1 . 1 - 3 : 1 である。上記反応は、好ましくは例えば約 50 から約 100、更に典型的には約 50 から約 80 度の温度範囲で加熱条件下で行なわれる。

20

【 0 0 5 3 】

活性化反応中の反応物の濃度は、また使用する特定の反応体及び試薬によって変化し、そしてこの変数の最適化は十分に当業者の範囲であろう。適当な反応物濃度は、一般的に約 10% から約 50 重量%、更に典型的には約 30% から約 40 重量%の範囲の活性化ピリジン中間体を含む反応後溶液を提供する。

【 0 0 5 4 】

求核性置換反応は、例えば求核試薬及び添加した強塩基の存在中で、慣用された方式で行なうことができる。これを行なうにあたって、活性化工程の反応媒体残留物中に強酸が存在しないので、既知の合成経路より強塩基の使用を少なくすることが一般的に可能である。上記方法のように、求核試薬そのものが塩基性の場合 (例えば第 1 又は第 2 アミンの場合)、求核性置換工程は、望ましくはピリジンベタインに対し少なくとも 2 : 1 のモル比、更に好ましくは少なくとも 3 : 1 のモル比、典型的には 3 - 5 : 1 の第 1 又は第 2 アミンの存在中で温和な塩基性条件下 (即ち、アルカリ金属の水酸化物等の強塩基の存在なしに)で行なわれる。前記と同様に、この置換反応は、室温 (約 25) 又は加熱条件下で適切に行なうことができる。

30

【 0 0 5 5 】

この置換反応の完了の程度は、監視することが出来て、そして 1 - 置換, 4 - Nu - ピリジンへの十分な転換が達成された時に、工程は脱活性化段階に移行する。脱活性化工程に於いて、1 - 置換, 4 - (第 2 又は第 3) アミノピリジンは、1 - 置換基を除去する為に処理され、そしてそれにより、4 - (第 2 又は第 3) アミノピリジンを含む、産物媒体を形成する。

40

【 0 0 5 6 】

脱活性化工程は、好ましくは塩基性で加熱条件下で行なわれる。前記と同様に、アルカリ金属の水酸化物のような強塩基及び加熱 (例えば、約 50 から約 100) を、目標とする 4 - Nu - ピリジン化合物を形成する為に、1 - 置換基の除去を促進する利益の為に使用出来る。

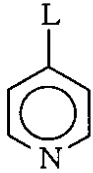
【 0 0 5 7 】

本発明のこの態様で例示した方法は、以下の式 :

【 0 0 5 8 】

50

【化 1 5】



【0059】

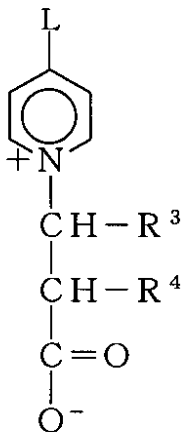
[式中、L は、シアノ、ハロ（フッ素、塩素、臭素、又はヨウ素）、所望により 1 ないし 4 個の炭素原子を持つ 1 個又はそれ以上のアルキル基で置換された 6 ないし 10 個の炭素原子を有するアリールスルホニル； 6 ないし 10 個の炭素原子を有するアリールスルホニルオキシ； 1 ないし 8 個の炭素原子を有するアルキルスルホニルオキシ； 6 ないし 10 個の炭素原子を有するアリールオキシ（例えば、フェノキシ）； 6 ないし 10 個の炭素原子を有するアリールチオ（例えば、フェニルチオ）；ニトロ、等から選択された脱離基である]

10

によって含まれる 4 - 置換ピリジン出発物質を使用する。このピリジン出発物質を、上記のように、 α - 不飽和酸と反応させて、以下の式：

【0060】

【化 1 6】



20

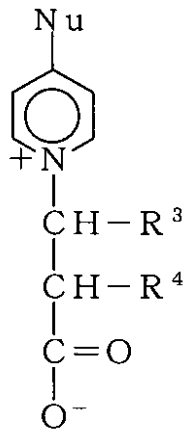
30

【0061】

[式中、L、 R^3 及び R^4 は先に定義した通りである]
 のピリジンベタイン中間体を形成する。このベタインを、次いで脱離基、L、を置換するのに十分な強さの、求核性試薬、Nu - H、と求核性置換反応にかけ、そして以下の式：

【0062】

【化 1 7】



10

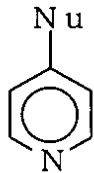
【0063】

の第2のピリジンベタイン中間体を形成する。

次に、この中間体を1-置換基を除去する為に、例えば苛性ソーダ及び熱の存在下で処理し、以下の式：

【0064】

【化18】



20

【0065】

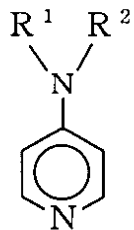
の4-置換ピリジン産物を形成する。

本発明のこの態様の更に好ましい方法は、Lがシアノであり、求核試薬が、R¹及びR²を上記で定義した、HN R¹ R²である場合に提供され、以下の式：

30

【0066】

【化19】



【0067】

[式中、R¹及びR²は先に定義した通りである]

の4-置換ピリジン産物が得られる。これらの方法は、再結晶化の介在無しに、高品質の産物の形態を提供する、熔融加工に取り込める、高純度の4-置換ピリジンを回収する為の、綺麗な蒸留による分離を提供する。

40

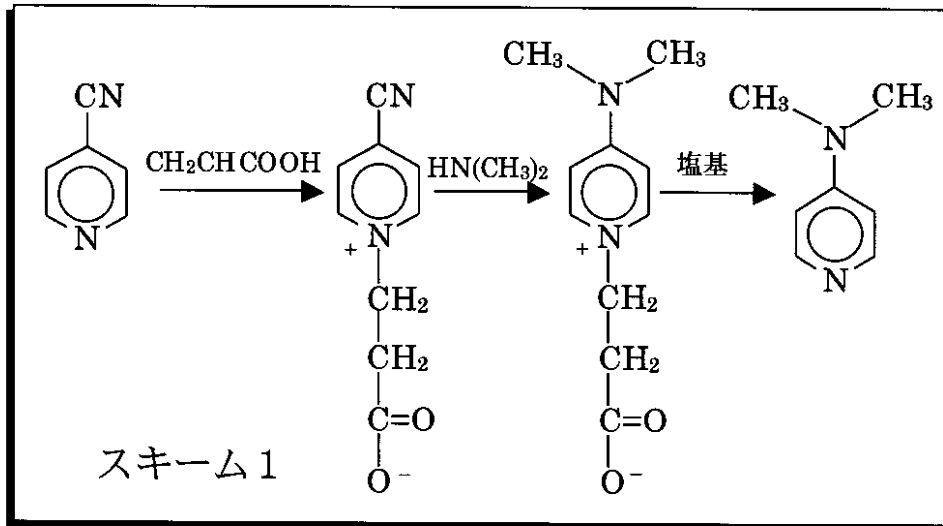
【0068】

これまでの最も望ましい形態に於いて、このベタイン中間体法は、4-シアノピリジンとアクリル酸の反応を含み、対応するピリジンベタインを形成する。このベタインをジメチルアミンと反応させて、対応する4-N,N-ジメチルアミノピリジンベタインを形成する。このベタインを次いで水酸化ナトリウムのような強塩基の存在中で処理し、1-置換基を除去しそしてDMA Pを形成する。上記の方法を、以下のスキーム1：

50

【 0 0 6 9 】

【 化 2 0 】



10

【 0 0 7 0 】

に示す。

これらの方法は、活性化工程で強酸を使用しないので、試薬の実質的な節約、及び結果として置換及び/又は脱第4級化工程中の塩基の必要量の減少を提供する。更に、上記ペタイン中間体法で製造されたDMAc産物は、抽出/蒸留工程から回収された状態で、高度に白色であり、そして容易に50未満のAPHA色度を有する、好都合な熔融加工産物の形態を提供する。

20

【 0 0 7 1 】

上記で明らかにした本発明の活性化 - 置換 - 脱活性化法は、例えばバッチ又は連続式で行なうことが出来る。連続式に於いては、工程は連続攪拌式貯槽型反応器、管式反応器、又はその種のもので行なっても良い。好ましい形態の一つでは、3個の連続した反応領域を、活性化、置換及び脱活性化工程を、それぞれ行なう為に設置できる。例えば、4-L-置換出発物質、特に4-シアノピリジン、活性化剤、及び所望により塩酸のような強酸を反応器内で混合し、そして反応させ、4-L-置換第4化合物又はペタイン中間体を形成する場合、管式反応器を使用しても良い。もう一つの連続領域、即ちもう一つの管式反応器において、4-L-置換体を置換する求核試薬(Nu)を中間体と混合出来て、そして4-Nu-置換中間体の形成の反応を進行させる。なお、更なる領域、例えば更なる管式反応器に於いて、塩基(例えば、NaOHのようなアルカリ又はアルカリ土類金属の水酸化物の溶液)を4-Nu-置換中間体を含む流れと混合して中間体を脱活性化し、そして所望する4-Nu-置換ピリジン化合物を形成することが出来る。熱交換器もまた領域内、出口又は領域間の反応体の熱の制御に使用することが出来る。例えば、熱交換器を、熱を加える為に、活性化及び置換領域間に及び/又は置換及び脱活性化領域間に、含めることが出来る。なお、更に、連続反応領域を出た産物を回収する為に、連続回収操作を行なうことが出来る。例えば、4-Nu-ピリジン産物の形成後に、水相に存在する産物を有機相に抽出する為に、連続式抽出器を連続操作に組込むことが出来る。最も好ましい連続式の方法に於いて、産物はDMAcであり、4-L-置換ピリジンは4-シアノピリジンであり、そして求核試薬はジメチルアミンである。

30

40

【 0 0 7 2 】

本発明及びその利益に対する更なる理解を促進する目的で、以下の特定の実施例を提供する。これら実施例は、本発明の例示であり、そして制限的なものではないことは、了解されるであろう。

【 0 0 7 3 】

実施例 1

50

アクリル酸第4化合物を経由する4-ジメチルアミノピリジンの製造

4-シアノピリジン(300g, 2.882mol)及び32%塩酸水溶液(342.3g, 3.024mol)を、混合しそして50%アクリル酸水溶液(415.2g, 2.881mol)を、攪拌しながら混合物に加えた。混合した反応物を、攪拌しながら70で4時間加熱した。得られた反応混合物を、次いで40%ジメチルアミン水溶液(893.6g, 995ml, 7.929mol)に加え、引き続き40で1時間加熱しそして攪拌した。50%水酸化ナトリウム水溶液(923.5g, 620ml)を反応混合物に加え、引き続き攪拌しそして温度を90に上げ、そしてその温度を1時間保持した。反応混合物を70に冷却し、そしてトルエン(150ml)で抽出した。層を分離後、水層を第2回目のトルエン(100ml)で抽出した。トルエン層を混合しそして蒸留した。トルエンを常温で除去しそして4-ジメチルアミノピリジンを、減圧下(沸点190、水銀柱150mm)で蒸留し、4-ジメチルアミノピリジン(299.3g, 2.4497mol)を得た。

【0074】

実施例2アクリル酸ベタイン経由の4-ジメチルアミノピリジンの製造A. ベタインの合成

1リットルの四つ首フラスコに、機械的攪拌機、温度計、及び還流凝縮器を設置した。フラスコに、4-シアノピリジン(150g, 1.441mol)、水(360g)及びアクリル酸(166.2g, 2.306mol)を入れた。反応混合物を、70-75に加熱しそして5から8時間保持した。反応混合物を、次いで室温まで放冷しそしてNMRによる分析の前に、一晚、又は時には週末中攪拌した。転換率は、ベタインの環の陽子と、制限試薬である未反応の4-シアノピリジンのそれとの、比を取ることにより決定した。

【0075】

B. DMA Pの合成

2リットルの四つ首フラスコに、機械的攪拌機、還流凝縮器、温度計、及び追加の漏斗を設置した。フラスコに40%ジメチルアミン溶液(488.2g, 4.331mol)を入れた。激しく攪拌しながら、上記のベタイン溶液(673.3g)を、DMAに加えた。反応温度は、最高45に達した。反応混合物を約15分間攪拌した。反応混合物を次いで約70に加熱し、そして50%NaOH(576.8g, 7.21mol)をゆっくり加えた。NaOHを加えたので、DMAを凝縮器から放出し、そして温度を70-80に保持した。NaOH添加の完了時に、反応混合物を還流するまで加熱し、そしてベタインを使い切る為に1時間保持した。別の方法として、約45のDMA Pベタイン溶液を、減圧し(水アスピレーター)そして低い温度でNaOHをゆっくり加えた。NaOH添加の完了後、反応混合物をDMAを除去する為に、真空のまま70まで加熱した。70に於いて、真空を解除しそして反応混合物を還流するまで加熱し、そして1から2時間保持した。いずれのDMA除去法を使用したかに関わらず、熱い反応混合物を約90まで冷却し、そしてトルエン(2x150ml)で70-80で抽出した。各層を分離しそして上部層(401.4g)を蒸留に混合した。トルエンを常圧の蒸留で、ポットの温度が180になるまで、除去した。ポットの圧力を真空から水銀柱約110mmに徐々に緩めた。DMA Pを、約185-190の頂部温度で、ポットが本質的に乾燥するまで蒸留した。DMA P留出物(136.0g, 1.113mol)は、77.3%の収率を意味する。留出物をトルエンの40重量%溶液から結晶化した。結晶状産物を、実験室の遠心機を使用して分離し、そして真空オープンで乾燥した。乾燥した物質(118.1g, 0.967mol)は、結晶状物質の収率67.1%を意味する。

【0076】

実施例3アクリルアミド第4化合物(Quat)経由の4-ジメチルアミノピリジンの製造

4-シアノピリジン(300g, 2.882mol)及び32%塩酸水溶液(342

10

20

30

40

50

3 gm, 3.024 mole) を、混合しそして 50% アクリルアミド水溶液 (2.881 mole) を、攪拌しながら混合物に加えた。混合した反応物を、攪拌しながら 70 で 4 時間加熱した。40% ジメチルアミン水溶液 (893.6 gm, 995 ml, 7.929 mole) を混合物に加え、引き続き 40 で 1 時間加熱しそして攪拌した。50% 水酸化ナトリウム水溶液 (923.5 gm, 620 ml) を反応混合物に加え、引き続き攪拌しそして温度を 90 に上げ、そしてその温度を 1 時間保持した。反応混合物を 70 に冷却しそしてトルエン (150 ml) で抽出した。層を分離後、水層を第 2 回目のトルエン (100 ml) で抽出した。トルエン層を混合しそして蒸留した。トルエンを常温で除去しそして 4 - ジメチルアミノピリジンを、減圧下 (沸点 190、水銀柱 150 mm) で蒸留し、DMA P を得た。

10

【0077】

実施例 4

DMA P の熱安定性の研究

本実施例では、DMA P 試料を、本質的に本明細書の実施例 1 に記載したように製造した。試料を窒素下で 120 - 130 に加熱し、そして三日間保持した。試料を、色度の劣化を試験する為に、毎日採取した。結果を図 1 に示す。見る通り、本明細書の実施例 1 の産物は、溶融状態で、24 時間後に僅か 50 そして三日後には僅か約 150 の A P H A 色度を持つという、優れた熱安定性を有した。

【0078】

本明細書の実施例 3 の産物の同様の試験もまた、優れた熱安定性特性を有することを明らかにした。

20

実施例 5

溶融押し成型 DMA P 粒子の調製

4 - ジメチルアミノピリジンの試料を、115 - 125 の温度で溶融した。溶融物質を、滑らかな磁器の表面に液滴状で落とした。液滴は、急速に固化しそして一般的に半円形の形の粒子を形成した。粒状化産物を表面から取り除き、そしてガラス容器に入れ (上部に実質的に空間を残して)、そして粒子の一体性及び流動特性を観察した。容器を激しく揺り動かした時に、粒子は互いに付着する傾向が僅かにあるか又は無いことを示し、破砕に耐性が有りそして非常に自由流動的であることがわかった。

【0079】

30

実施例 6

DMA P 粒子の自動化溶融押し成型

4 - N, N - ジメチルアミノピリジン (DMA P) を実施例 1 に記載したように製造した。4 - N, N - ジメチルアミノピリジン留出物を、溶融状態で保持しそして以下のように加工した (再結晶化することなく)。溶融 DMA P 留出物を、窒素雰囲気下の貯蔵タンクに保存した。貯蔵タンクは、例えば、Sandvik Process Systems Inc., Totawa, New Jersey, USA から入手可能な、及び / 又は米国特許第 4, 279, 579 に記載されたような、溶融押し成型装置に送入するように接続されている。装置は、それを通して溶融産物が分割された液体部分として、冷却されたステンレススチールのベルトコンベヤー上に、下向きに押し出されるオリフィスを備えた、回転するドラムを含んでいる。ベルトの速度及び方向は、効率の良いそして均一な溶融物質のベルト上への押し出しを行なう為に、回転するドラムのオリフィスの直線化速度及び方向に同期されている。押し出し用オリフィスは約 1 mm の直径であり、約 2 から 5 mm の直径の粒子となる。溶融押し成型装置は、約 120 - 130 の温度の DMA P で操作され、そして DMA P は、貯蔵から押し出し成型加工を通して、約 8 時間より長くない時間、好ましくはこの温度に保持される。一般的に半球形の得られる DMA P 粒子は、良好な色度 (約 100 以下の A P H A 色度) を有し、硬くそして滑らかな表面を有する。粒子は破砕に対して耐性が有り、そして実質的に固まらない特性を有する。

40

【0080】

実施例 7

50

DMA P 粒子の自動化溶融押出し成型

使用した 4 - ジメチルアミノピリジン を、実施例 3 に記載したアクリルアミド経路経由で調製した以外は、実施例 6 の方法の繰り返しである。再び、産物粒子は、良好な色度、一体性、及び流動特性を有している。

【0081】

実施例 8DMA P 粒子の自動化溶融押出し成型

本実施例に於いては、Sandvik Process Systems Inc., Totowa, New Jersey, USA から入手可能な、ロトフォーマー (Rotoformer) を溶融押出し成型 DMA P 粒子 (プリルされた形態) の調製に使用した。この機械は、一般的には米国特許第 4, 279, 579 号に記載され、そしてまた Sandvik Rotoform (登録商標) Process、最高級パステルを高生産率で、低生産コストで (1993); 化学工業に於ける化学的経験の世界: Sandvik Process Systems にも記載された特徴を持っている。

10

【0082】

ロトフォーマーの回転する胴の穴の大きさは約 0.038 mm (1.5 mil) である。一般的に実施例 1 に記載されたように調製した DMA P を、ロトフォーマーに送入する為に、約 120 - 130 で溶融状態を保持した。機械の作動の間、溶融 DMA P を、約 0.025 - 0.1 mm (約 1 - 4 mil) の直径を有する DMA P 小球 (prills) を提供するように、穴を通してロトフォーマーの冷却したベルト上に押出した。小球をベルトの末端で、マイカータ (micarta) を貼り合せたプラスチックの羽根で取出した。この場所で小球は約 30 の温度を示した。代表的な DMA P 小球の写真のデジタルイメージを、図 2 に示す。検査の結果、小球は実質的に形が均一であり、そして優れた硬度及び一体性を示すことが見出された。小球はまた僅かに固まるか、又は固まらない傾向を示した。

20

【0083】

実施例 9DMA P 小球の破碎性試験

実施例 8 で調製した DMA P 小球を、硫黄及び同様の粒子の試験に通常使用される方法で破碎試験に掛けた。特に小球は、試験法 S4 - 77 及び S5 - 77 の方法で試験した。本実施例で規定したこれらの及び他の試験法は、Sulphur Derivatives Institute of Canada, Box 9505 Bloy Valley Square 1, 830 - 202 Sixth Avenue, Calgary, Alberta, Canada T2P 2W6 により発行された '成型硫黄の試料採取及び試験' に記載されたように行なわれた。S4 - 77 法では、小球状 DMA P の試料を、0.1 以内で量った時に一定重量になるまで、50 プラス又はマイナス 5 のオープンで乾燥し、そして空気で冷却した。次いで試料を、250 mm の直径を有し、そして実質的に均一な周速を保持しながら、19 rpm プラス又はマイナス 1 rpm の速度で回転し、合計 450 回転するタンブラーに移した。前記した回転後、物質をタンブラーから取出しそしてその重量を記録した。次いで物質を粒子分布を決定する為に乾燥篩分析に掛けた。結果を、表 1 に示す。

30

40

【0084】

【表 1】

【表1】

表1

シープサイズ μm	試験前試料 保持パーセント		タンブルした試料 保持パーセント	
	個別	累計	個別	累計
4750	0.00	0.00	0.00	0.00
3350	0.12	0.12	0.05	0.05
2360	14.40	14.52	8.50	8.54
2000	48.75	63.27	48.96	57.50
1180	26.05	89.32	29.06	86.56
600	7.64	96.97	10.31	96.87
300	1.68	98.65	2.61	99.48
<300	1.35	100.00	0.52	100.00
合計	100.00	462.87	100.00	449.00
微粉 係数 (FF) *	FF ₀ = 4.63		FF _t = 4.49	

微粉係数 (FF) = 累計合計 / 100

微粉 (粒子サイズ < 300) 含有率 (試験前試料) = 1.3%

微粉生成 = 0.03%

粒子破碎モジュール (PBM) = $(FF_0 - FF_t) / FF_0 \times 100 = 2.99\%$

【0085】

S5-77法に於いては、711mmの直径及び508mmの長さを有する、円筒形のタンブラーを使用した。タンブラーは、円筒部の全長にわたって設置された幅89mmの棚を有する。タンブラーは、31rpmプラス又はマイナス1rpmの速度で40回回転する。次いで試料を収集しそして上記のS4-77法と同様に乾燥篩分析に掛ける。結果を、表2に示す。

【0086】

【表2】

10

20

30

40

表2

シープサイズ μm	試験前試料 保持パーセント		タンブルした試料 保持パーセント	
	個別	累計	個別	累計
4750	0.00	0.00	0.00	0.00
3350	0.12	0.12	0.01	0.01
2360	14.40	14.52	7.82	7.83
2000	48.75	63.27	48.40	56.23
1180	26.05	89.32	31.44	87.67
600	7.64	96.97	9.65	97.32
300	1.68	98.65	2.08	99.39
<300	1.35	462.87	0.61	100.00
合計	100.00	462.87	100.00	448.44
微粉 係数 (FF) *	FF ₀ = 4.63		FF _t = 4.48	

微粉係数 (FF) = 累計合計 / 100

微粉 (粒子サイズ < 300) 含有率 (試験前試料) = 1.3%

微粉生成 = 0.6%

粒子破碎モジュール (PBM) = (FF₀ - FF_t) / FF₀ × 100 = 3.12%

【0087】

表1及び2に示したデータは、小球状の形態のDMA Pが、低い出発微粉含有量を有するのみでなく、また粒子の一体性及び破碎に対する耐性、そして摩砕及び衝撃的条件下での微粉の生成に期待以上の良好さを示した。

【0088】

本発明は、その好ましい態様につき特定の参照を用いて上に詳細に記載した。然しながら、開示した方法に、本発明の思想及び範囲に反することなく、種々の変更及び追加を行なうことができることは、了解されるであろう。そのような変更及び追加は、保護されることを望むものである。更に本明細書に引用された全ての刊行物は、当該技術分野の水準を示すものであり、そして、あたかも個別に参考文献として取り入れられそして全てが記載されたように、それぞれ本明細書に参考文献としてその各々の全体が援用されるものである。

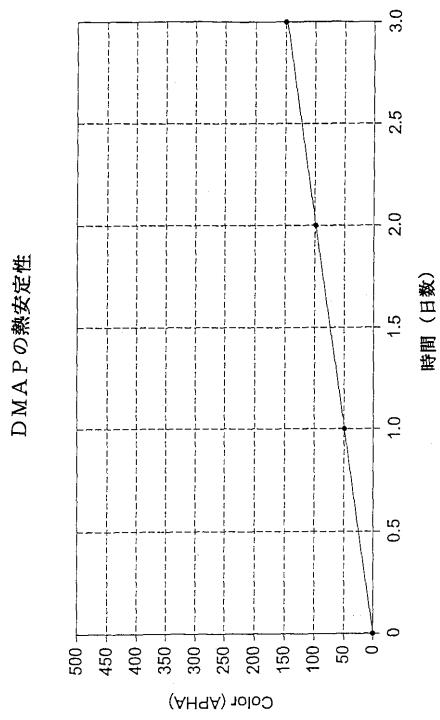
【図面の簡単な説明】

【図1】 図1は、本発明の好ましいDMA P産物の熱安定性を証明する、時間に対するAPHA色度のグラフである。

【図2】 図2は、本発明の好ましい粒状DMA P触媒産物の写真の、拡大したデジタル

イメージである。

【 図 1 】



【 図 2 】

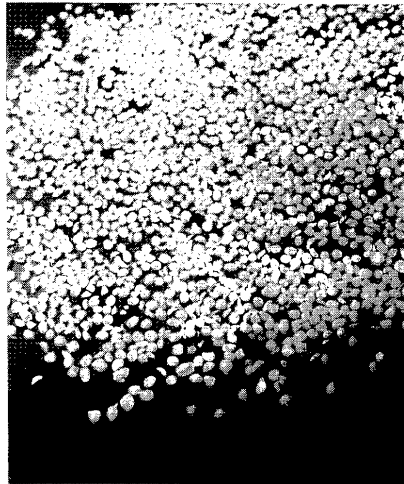


Fig. 2

フロントページの続き

前置審査

- (74)代理人 100089705
弁理士 社本 一夫
- (74)代理人 100140109
弁理士 小野 新次郎
- (74)代理人 100075270
弁理士 小林 泰
- (74)代理人 100080137
弁理士 千葉 昭男
- (74)代理人 100096013
弁理士 富田 博行
- (74)代理人 100139642
弁理士 相馬 貴昌
- (72)発明者 カーティス, ジョー・ダブリュー
アメリカ合衆国インディアナ州47909, ラファイエット, ウォーターストーン・ドライブ 1
609
- (72)発明者 ホッパー, チャールズ・アール
アメリカ合衆国インディアナ州46168, プレインフィールド, ウィリアムズ・ドライブ 59
76
- (72)発明者 ムルガン, ラミア
アメリカ合衆国インディアナ州46236, インディアナポリス, アンカレッジ・ドライブ 90
22
- (72)発明者 ハックスステップ, エル・マーク
アメリカ合衆国インディアナ州46123, エイヴオン, レッド・オウク・ドライブ 6424
- (72)発明者 パラサブ라마ニアン, マルダイ
アメリカ合衆国インディアナ州46224, インディアナポリス, モナーク・ドライブ 6319
, アpartment ディー
- (72)発明者 カルヴィン, ジョエル・アール
アメリカ合衆国インディアナ州46032, カーメル, ノース・メリディアン・ストリート 15
708
- (72)発明者 スクリヴェン, エリック・エフ・ブイ
アメリカ合衆国インディアナ州46142, グリーンウッド, レイズィー・レーン 515

審査官 新留 素子

- (56)参考文献 特開昭61-167661(JP, A)
特開平03-242244(JP, A)
特開平05-023597(JP, A)
特開平05-329380(JP, A)
特開昭55-081116(JP, A)
Bulletin de la Societe Chimique de France, 1973年, No.7-8, pp.2404-2408
J. Chim. Phys., 1991年, Vol.88, pp.1793-1810

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 213/74
B01J 31/02
B01J 37/00

C07B 61/00
C07D 213/84
CAplus(STN)
CAOLD(STN)
REGISTRY(STN)