

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5129741号
(P5129741)

(45) 発行日 平成25年1月30日(2013.1.30)

(24) 登録日 平成24年11月9日(2012.11.9)

(51) Int. Cl. F 1
CO7D 213/38 (2006.01) CO7D 213/38
 CO7F 15/02 (2006.01) CO7F 15/02

請求項の数 2 (全 9 頁)

(21) 出願番号	特願2008-513986 (P2008-513986)	(73) 特許権者	597109656 クラリアント・プロダクテ・(ドイツ ラント)・ゲゼルシャフト・ミト・ベシュ レンクテル・ハフツング
(86) (22) 出願日	平成18年5月26日(2006.5.26)		ドイツ連邦共和国、65929フランクフル ルト・アム・マイン、ブリューニングスト ラーセ、50
(65) 公表番号	特表2008-545723 (P2008-545723A)	(74) 代理人	100069556 弁理士 江崎 光史
(43) 公表日	平成20年12月18日(2008.12.18)	(74) 代理人	100111486 弁理士 鍛冶澤 實
(86) 国際出願番号	PCT/EP2006/005023	(72) 発明者	デュッカー・バルバラ ドイツ連邦共和国、55122 マインツ 、アム・フォルト・ゴンゼンハイム、61
(87) 国際公開番号	W02006/128635		
(87) 国際公開日	平成18年12月7日(2006.12.7)		
審査請求日	平成21年5月25日(2009.5.25)		
(31) 優先権主張番号	102005024997.3		
(32) 優先日	平成17年6月1日(2005.6.1)		
(33) 優先権主張国	ドイツ(DE)		

最終頁に続く

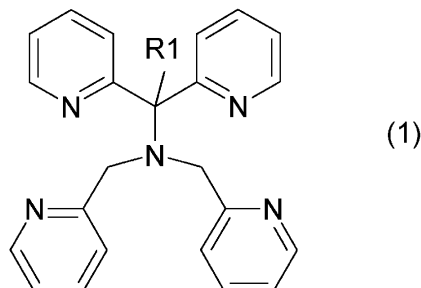
(54) 【発明の名称】 N, N-ビス(ピリジン-2-イル-メチル)-1, 1-ビス(ピリジン-2-イル)-1-アミノアルカン化合物の製造法、及びこれらの化合物を含む金属錯体塩

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

次式1

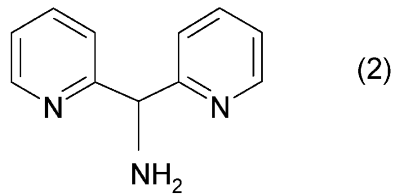
【化1】



【式中、R¹はC₁~C₆アルキル、フェニルまたはベンジルを意味する】
 で表されるN, N-ビス(ピリジン-2-イル-メチル)-1, 1-ビス(ピリジン-2-イル)-1-アミノアルカン化合物、及び前記式1の化合物を配位子として含む金属錯体塩を製造する方法であって、

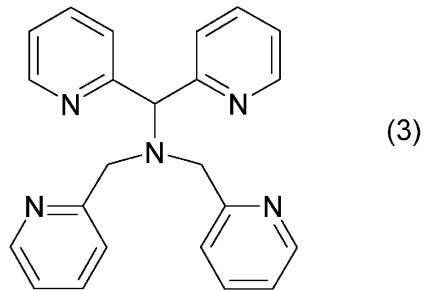
1) ジピリジルケトンをヒドロキシルアミンと反応させて、そうして得られたオキシムを、中間単離せずに還元して次式(2)のアミンとし、

【化2】



2) 前記式2のアミンを、先ず、1~1.5モル当量のピコリルクロライドで、次いで更に1~1.5モル当量のピコリルクロライドでアルキル化して、次式3のアミンとし、
【化3】

10



3) こうして得られた前記式3のアミンを、 HBF_4 の添加によってフルオロボレート塩に転化し、次いで塩基を添加することによって、このフルオロボレート塩から前記式3のアミンを遊離させ、そして

20

4) 前記式3のアミンを、式 $\text{R}^1 - \text{hal}$ で表されるハロゲン化アルキルでアルキル化し、場合によっては及び

5) こうして得られた式1の化合物を、遷移金属塩との反応によって、遷移金属錯体塩に転化する、
ことを特徴とする、前記方法。

【請求項2】

R^1 がメチルであることを特徴とする、請求項1に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

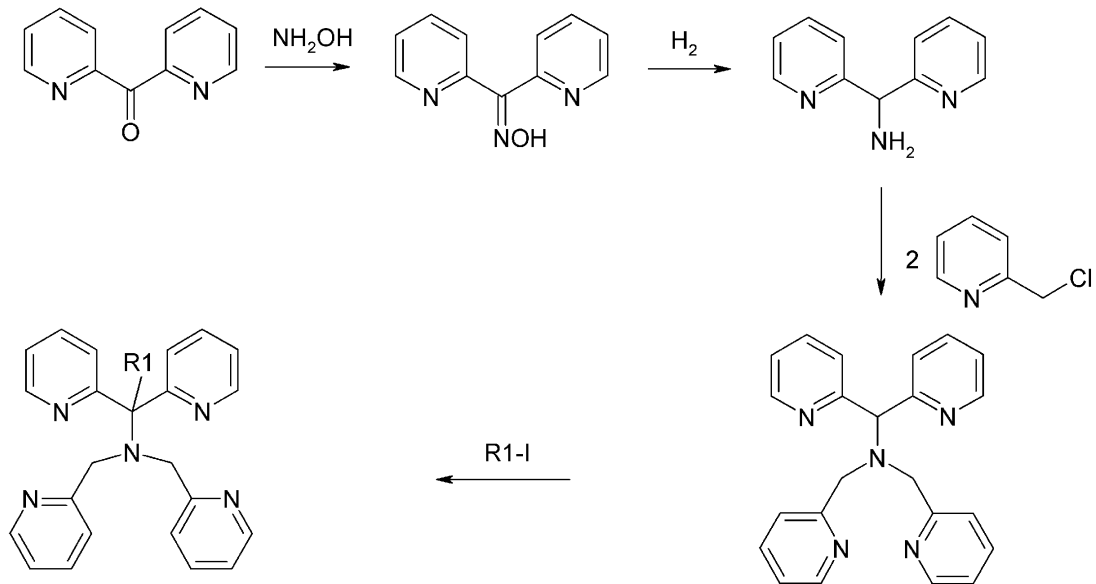
30

【0001】

N, N - ビス(ピリジン - 2 - イル - メチル) - 1, 1 - ビス(ピリジン - 2 - イル) - 1 - アミノアルカン化合物及びその製造方法は、欧州特許出願公開第909 809号明細書から知られている。これらの化合物、並びにこれらを配位子として含む金属錯体は、洗剤及び洗浄剤中において、過酸素化合物が活性酸素を遊離する温度を低下させるために、所謂漂白活性化剤として、過酸素化合物と一緒に使用されている。これらの化合物の合成は、欧州特許出願公開第909 809号明細書によると、以下の反応式に従い進行する。

【0002】

【化1】



【0003】

ジピリジルケトンから出発して、ヒドロキシルアミンとの反応によってオキシムを生成させ、これを次いで還元してアミンとする。

20

【0004】

上記の合成は、第一反応段階において、ピリジン中のヒドロキシルアミンまたはエタノール/水中のヒドロキシルアミンヒドロクロライドのいずれかを用いて、苛性ソーダ溶液の添加の下に行われる。単離は、中和及び析出によって行われる。第二反応段階では、第一反応段階の生成物を、エタノール中で亜鉛及びアンモニアを用いて還元してアミンとする。しかし、その収量は非常に不安定である。第三反応段階では、上記の第一級アミンを、5Nの苛性ソーダ溶液中でピコリルクロライドヒドロクロライドを用いてアルキル化する。この際、反応時間は40時間であり、生成物の単離は、過塩素酸を過塩素酸塩として用いて析出によって行われ、これを洗浄及び場合によっては再結晶化し、そして苛性ソーダ溶液と反応させることによって、精製された塩からアミンを遊離させ、そしてその単離をジクロロメタンでの抽出、有機相の乾燥及び濃縮乾固によって行う。第四の反応段階では、新たに遊離させたアミンを、無水テトラヒドロフラン中でn-ブチルリチウムを用いて脱プロトン化し、そしてヨウ化メチルでアルキル化し、そして得られた混合物を、-30~0に一晩加温し、次いでグラウバー塩と混合する。単離は、濃縮、ジクロロメタン中への抽出、洗浄、乾燥及び再度の濃縮によって行われ、そして得られた粗製生成物を、酢酸エチル/ヘキサンから再析出させる。対応する金属錯体化合物の製造のためには、反応段階1~4から得られた再結晶化した配位子をメタノール中に溶解し、そしてメタノール中に溶解した遷移金属化合物、例えば塩化鉄(II)四水和物と反応させる。溶剤は減圧下に完全に除去し、そして得られた硬質で強粘着性の残渣は再結晶化するかまたは攪拌下に析出させる。達成される配位子の収率(段階1~4)は、4.9%~5.1%の範囲である。錯体の収率(段階1~5)は3.5%の範囲である。

30

40

【0005】

上記の合成方法は、工業的な規模では実施することができない。すなわち、溶剤の使用量が多く、生成物の単離は、安全技術の面から問題が多く、そのため工業的に実施することができず、また収量の再現性が悪く、そして溶剤のリサイクルが不可能である。

【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

【0006】

前述の問題が無い、上記の部類の化合物を製造する方法を開発するという課題があった。

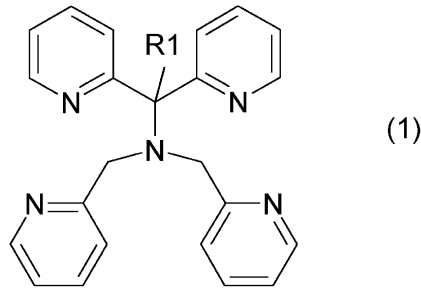
50

【 0 0 0 7 】

本発明の対象は、次式 1

【 0 0 0 8 】

【 化 2 】



10

【 0 0 0 9 】

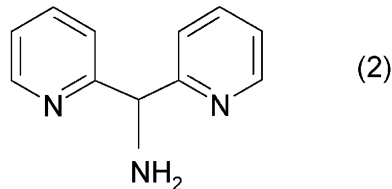
[式中、 R^1 は $C_1 \sim C_6$ アルキル、フェニルまたはベンジル、好ましくはメチルを意味する]

で表されるN, N - ビス(ピリジン - 2 - イル - メチル) - 1, 1 - ビス(ピリジン - 2 - イル) - 1 - アミノアルカン化合物を製造する方法である。この方法は、

1) ジピリジルケトンをヒドロキシルアミンと反応させて、こうして得られたオキシムを、中間の単離を行うことなく、還元して次式 2 のアミンとし、

【 0 0 1 0 】

【 化 3 】



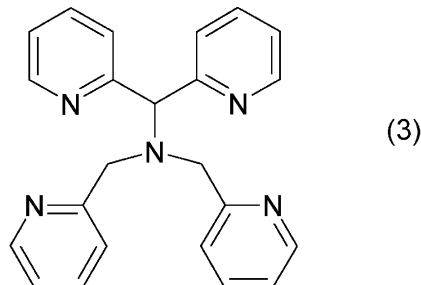
20

【 0 0 1 1 】

2) 上記式 2 のアミンを、先ず、1 ~ 1.5 モル当量のピコリルクロライドと、次いで更に 1 ~ 1.5 モル当量のピコリルクロライドでアルキル化して、次式 3 のアミンとし、

【 0 0 1 2 】

【 化 4 】



30

40

【 0 0 1 3 】

3) こうして得られた上記式 3 のアミンを、 $HB F_4$ を添加して、フルオロボレート塩に転化し、次いで塩基を添加することによって、このフルオロボレート塩から上記式 3 のアミンを遊離させ、そして

4) 上記式 3 のアミンを、式 $R^1 - h a l$ のハロゲン化アルキルでアルキル化することを含む。

【 0 0 1 4 】

本発明による方法は、詳しくは、以下に記載のように実施される。

【 0 0 1 5 】

第一反応段階：

50

ジピリジルケトンをメタノール中に投入する。ヒドロキシルアミン水溶液を攪拌しながら加える。但し、この際、混合物の温度は上昇するが、沸騰はしないようにする。ヒドロキシルアミンの量は約 1.0 ~ 1.2 モル当量、好ましくは 1.05 ~ 1.15 モル当量である。得られた混合物を沸騰するまで加熱し、そしてこの温度で、反応が完全になるまで攪拌する。反応時間は 5 ~ 15 時間、好ましくは 5 ~ 8 時間である。次いで室温まで冷却させる。この温度に達したら、炭上に担持させたパラジウムを触媒として加える。この触媒の量は、使用したケトンを基準にして約 1 ~ 5 重量%である。次いで、15 ~ 50、好ましくは 40 ~ 50 で強烈に攪拌しながら、完全に還元されるまで水素を導入する。反応完了後に、赤みがあった透明な溶液を触媒から濾別する。生成物の単離のために、溶剤を減圧下に完全に蒸発させる。

10

【0016】

上記の本発明の方法の後、上記式 2 の中間生成物は、85%を超える収率、好ましくは 88 ~ 91% の収率及び高純度 (NMR で測定して > 90% の含有率) で得られる。

【0017】

第二反応段階：

第一段階の生成物を、室温下に、5N の苛性ソーダ溶液と混合する。前もって調製しておいた水中のピコリルクロライドヒドロクロライドの溶液を、内部温度の上昇が少しばかりとなるように、冷却しながら加える。苛性ソーダ溶液の量は、1.5 ~ 2.5 モル当量、好ましくは 2.0 ~ 2.2 モル当量であり、ピコリルクロライドの量は 1.0 ~ 1.5 モル当量、好ましくは 1.1 ~ 1.2 モル当量である。室温において、後攪拌する。反応時間は、約 1 ~ 8 時間、好ましくは 2 ~ 5 時間である。次いで、同じようにして、苛性ソーダ溶液及びピコリルクロライドヒドロクロライド溶液を順にもう一度加える。苛性ソーダ溶液の量は 1.5 ~ 2.5 モル当量、好ましくは 2.0 ~ 2.2 モル当量であり、ピコリルクロライドの量は 1.0 ~ 1.5 モル当量、好ましくは 1.1 ~ 1.2 モル当量である。次いで、室温下に、数日間の間、強烈に攪拌する。反応時間は、約 2 ~ 4 日間、好ましくは 3 日間である。単離するために、ジクロロメタンで抽出する。濃縮すると、粗製生成物が粘性のある油状物として得られる。精製は、冷却下に、HBF₄ - 溶液 (水中 50% 濃度) を用い、同時に飽和食塩水を加えて、析出させて行う。析出物を濾別し、洗浄しそして乾燥する。

20

【0018】

この際、上記式 3 の化合物を約 60% の割合で含むフルオロボレート塩が得られる。

30

【0019】

上記の塩からは、以下に記載のようにしてアミンを再び遊離させることができる。

【0020】

上記の塩を、室温下にジクロロメタン中に微細に懸濁させる。次いで、5N の苛性ソーダ溶液を加え、そしてこの混合物を強烈に攪拌する。苛性ソーダ溶液の量は、使用した第一級アミンを基準にして 5 ~ 10 モル当量、好ましくは 6 ~ 7 モル当量である。反応時間は 0.5 ~ 2 時間、好ましくは 0.5 ~ 1 時間である。

【0021】

後処理として、各相を分離し、水性相をジクロロメタンで抽出し、一緒にした有機相を Na₂SO₄ で十分に乾燥し、そして溶剤を蒸発させる。

40

【0022】

上記の本発明方法の後、上記式 3 の生成物は、50%を超える収率、好ましくは 55 ~ 65% の収率及び高純度 (HPLC で測定して > 90%) で得られる。

【0023】

第三反応段階：

上記式 3 の新たに遊離させたアミンを THF 中に溶解し、そしてこの溶液をアルゴン雰囲気下に -60 ~ -80、好ましくは -75 ~ -65 の温度にする。この温度下に、冷却された n-BuLi を、温度があまり高くないように滴下する。n-BuLi の量は、1.0 ~ 1.2 モル当量、好ましくは 1.05 ~ 1.15 モル当量である。内部温

50

度は、 -50 、好ましくは -65 を超えないようにするのがよい。添加の完了後、しばらく後攪拌する。反応時間は $30 \sim 90$ 分間、好ましくは $30 \sim 60$ 分間である。その後、T M E D A (N , N , N , N - テトラメチルエチレンジアミン)を、内部温度が $5 \sim 10$ よりも高くないように計量添加し、そしてほんの数分間、後攪拌する。T M E D Aの量は、 $1.0 \sim 1.2$ モル当量、好ましくは $1.05 \sim 1.15$ モル当量である。次いで、同様の方法で、ヨウ化アルキルを加える。ヨウ化アルキルの量は $1.0 \sim 1.5$ モル当量、好ましくは $1.1 \sim 1.2$ モル当量である。次いで、混合物を、攪拌しながら、先ず $-40 \sim -20$ 、好ましくは -30 、次いで $-5 \sim +5$ に加温する。反応時間は $5 \sim 10$ 時間、好ましくは $7 \sim 9$ 時間である。次いで、 0 において、グラウバー塩を加え、そして $15 \sim 60$ 分間、好ましくは $30 \sim 45$ 分間攪拌する。グラウバー塩の量は $0.1 \sim 0.2$ 、好ましくは $0.15 \sim 0.17$ モル当量である。

10

【0024】

生じた析出物を濾別し、そして低温のT H Fで洗浄する。必要ならば、減圧下に乾燥してもよい。

【0025】

得られた含湿の粗製生成物を、ジクロロメタン及び $5N$ 苛性ソーダ溶液からなる2相混合物中で強烈に攪拌する。反応時間は $5 \sim 15$ 時間、好ましくは $8 \sim 10$ 時間である。次いで、各相を分離し、水性相をジクロロメタンで抽出し、一緒にした有機相を硫酸ナトリウムで十分に乾燥し、そして完全に濃縮する。

【0026】

上記本発明方法の後では、式1の生成物は、 60% を超える収率、好ましくは $65 \sim 70\%$ の収率及び高純度(N M R / H P L Cにより測定して約 95%)で得られる。

20

【0027】

欧州特許出願公開第909 809号明細書に記載されるような方法は、工業的な規模では多くの点で実現不可能である。例えば、触媒の必要量が多すぎ、使用される溶剤混合物の分離が困難であるかまたは全くできず、使用する有機溶剤の重量が極めて多く、過塩素酸塩を用いた析出が、安全技術上の理由から可能ではない。

【0028】

これに対して、本発明方法による製造方法では、必要とされる独立した反応段階の数はより少なく、また有機溶剤の種類は7種ではなく4種だけである。使用される有機溶剤の質量は、約 10% に減少された。また同様に、高額な触媒の量も 10% に減少された。本方法は、従来技術と比較して、工業的に実施可能である。

30

【0029】

こうして製造された式1の化合物は、直接、漂白活性化剤として使用することができる。またその代わりに、該式の化合物を、金属塩との反応によって、式1の該化合物を配位子として含む金属錯体塩に転化することができる。このためには、詳しくは以下のように行うことができる。

【0030】

式1の化合物をメタノール中に投入して懸濁させる。室温下において、固形の金属塩を加え、そして後攪拌する。ここで、金属塩としては、F e 塩、M n 塩、C r 塩、C o 塩、好ましくはF e 塩などが挙げられる。

40

【0031】

こうして得られた金属錯体塩も同様に、漂白活性化剤として好適である。反応時間は $2 \sim 5$ 時間、好ましくは $3 \sim 4$ 時間である。次いで、溶剤の一部を減圧下に留去する。この際、溶剤の残留量は、使用した量の $10 \sim 20\%$ 、好ましくは $10 \sim 15\%$ である。得られた生成物懸濁物を酢酸エチルアセテートと混合し、そして強力な攪拌下に析出させる。この攪拌の時間は $1 \sim 5$ 時間、好ましくは $2 \sim 3$ 時間である。次いで、生じた析出物を濾別し、更に酢酸エチルアセテートで洗浄し、そして減圧下に乾燥する。

【0032】

上記本発明方法の後では、生成物は、 90% を超える収率、好ましくは $92 \sim 94\%$ の

50

収率及び高純度（HPLCで測定して約94%）で得られる。

【実施例】

【0033】

以下の例により、本発明を更に詳しく説明するが、本発明はこれらの例に限定されない。

【0034】

第一段階：

1.37Lのメタノール（1085g）を仕込み、そして200g（1.09モル）のジピリジルケトンを加えた。次いで、攪拌しながら、65.6ml（73.5g）のヒドロキシルアミン溶液（1.14モルのヒドロキシルアミン）を、混合物の温度は上昇するが、沸騰はしないように加えた（懸濁液が形成するかもしれないが、温度を高めにすると透明な溶液が生ずる）。これを還流下に加熱し、そしてこの温度で、原料が完全に反応し尽くすまで攪拌した（TLC監視；約6時間）。室温まで冷まし、そして炭上に担持されたパラジウム2g（使用したケトンを基準にして1重量%）を加えた。次いで、50及び強力な攪拌下に水素を導入した。反応の完了後（TLC監視、約4時間）、赤みのある透明な溶液を触媒から濾別した。生成物の単離のために、溶剤をロータリーエバポレータで減圧下に留去した。

10

【0035】

193gの1,1-ジ-(2-ピリジル)-メチルアミン（91%）が赤褐色の油状物として得られた。

20

【0036】

第二段階：

390.0gのジピリジルメチルアミン（95%濃度、2モル）を、室温下に、1168g（4.2モル）の5N苛性ソーダ溶液と混合した。冷却しながら、予め調製した水700ml中のピコリルクロライドヒドロクロライド360.8g（2.2モル）の溶液を、内部温度が35を超えないように添加した。3時間、後攪拌し、次いで、同じようにして、更に1168g（4.2モル）の5N苛性ソーダ溶液、及びもう一度水700ml中のピコリルクロライドヒドロクロライド360.8g（2.2モル）の溶液を順に加えた。次いで、室温下に、3日間強烈に攪拌した。単離するために、反応混合物を、それぞれ1Lのジクロロメタンを用いて三回抽出した。その有機抽出物をロータリーエバポレータで完全に濃縮した。この際、780gの粘性の粗製生成物が得られた。精製するために、1406gのHBF₄-溶液（水中50%濃度）及び1018mlの飽和食塩水を冷却しながら加えた。室温下において、1時間、後攪拌し、次いで析出した結晶を濾別し、洗浄しそして乾燥した。

30

【0037】

987gのフルオロボレート塩が得られた。

【0038】

この塩を、室温下にジクロロメタン中に微細に懸濁させた。次いで、7.9Lの5N苛性ソーダ溶液を加え、そしてこの混合物を30分間強烈に攪拌した。

【0039】

仕上げのために、各相を分離し、そして水性相を、それぞれ19.7Lのジクロロメタンを用いて更に二度抽出した。各有機相を一緒に合わせ、そしてこれをNa₂SO₄を用いて徹底的に乾燥し、そして溶剤を留去した。

40

【0040】

478gの1,1,1',1''-テトラ-(2-ピリジル)-トリメチルアミン（65%）が黄色味のある油状物として得られた。

【0041】

第三段階：

511.8g（1.39モル）の新たに遊離させた1,1,1',1''-テトラ-(2-ピリジル)-トリメチルアミンをTHF中に溶解し、そしてこの溶液をアルゴン雰囲気

50

下に -70°C に冷却した。予め -40°C に冷却した 1000 ml の BuLi (ヘキサン中 $1.6\text{ M} = 1.6\text{ モル}$) を、内部温度が -65°C を超えないように加えた。添加の完了後、更に 30 分間、後攪拌した。その後、 177.6 g (1.54 モル) の TMEDA (N, N, N, N - テトラメチルエチレンジアミン) を、内部温度が 5°C を超えないように計量添加し、そして 10 分間、後攪拌した。ここで、同じようにして、 226.5 g (1.6 モル) のヨウ化メチルを加えた。添加の完了から約 10 分後、反応混合物の温度は -30°C であった。この混合物をこの温度で 6 時間、次いで 0°C で次の朝まで攪拌した。

【0042】

この温度で、 49.8 g のグラウパー塩を加え、そして更に 30 分間攪拌した。

【0043】

生じた析出物を、ガラスフリットに通して濾別し、各々 75 ml の低温の THF で二度洗浄し、そして 45°C で減圧下に乾燥した。

【0044】

得られた粗製生成物を、 2.9 kg のジクロロメタン中に懸濁させた。この懸濁液に、 8.5 L の 5 N 苛性ソーダ溶液を加え、そしてこの混合物を強烈に攪拌した。各相を分離し、その有機相を飽和 NaCl 溶液で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、そして完全に濃縮した。

【0045】

494.6 g (68%) の 1', 1'' - ジ (2 - ピリジル) - 1, 1 - ジ (2 - ピリジル) ジメチルエチルアミンがオフホワイト色の固形物として得られた。

【0046】

第四段階： 式 (1) に従う配位子を含む塩化鉄 (II) 錯体の製造：

140 g (0.366 モル) の 1', 1'' - ジ (2 - ピリジル) - 1, 1 - ジ (2 - ピリジル) ジメチルアミンを、 3 L のメタノール中に溶解した。室温下に、 61.1 g (0.366 モル) の $\text{FeCl}_2 \times 4\text{ H}_2\text{O}$ を加え、そして 3 時間、後攪拌した。この反応時間の経過後、減圧下に、 2.7 L の溶剤 (90%) を留去した。得られた生成物懸濁物を、 3 L の酢酸エチルアセテートを用いて約 2 時間、攪拌下に析出させ、析出物を濾別し、そして更に 200 ml の酢酸エチルアセテートで洗浄した。

【0047】

得られた含湿の生成物を 40°C の温度及び減圧下に乾燥した。

【0048】

171 g の生成物 (92%) が濃い赤色の固形物として得られた。

10

20

30

フロントページの続き

- (72)発明者 ヴェスリング・ミハエル
ドイツ連邦共和国、79400 カンデルン、アム・ヘスラー、6
- (72)発明者 ニチュケ・ニコレ
ドイツ連邦共和国、65760 エシュボルン、ウンターオルトストラッセ、1

審査官 伊藤 幸司

- (56)参考文献 国際公開第01/016271(WO, A1)
国際公開第00/012808(WO, A1)
国際公開第00/012667(WO, A1)
欧州特許出願公開第00909809(EP, A1)
国際公開第2005/009969(WO, A1)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07D
C07F
CAPLUS/REGISTRY(STN)