

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5592370号  
(P5592370)

(45) 発行日 平成26年9月17日 (2014. 9. 17)

(24) 登録日 平成26年8月8日 (2014. 8. 8)

(51) Int. Cl.

C O 7 D 471/08

(2006.01)

F I

C O 7 D 471/08

請求項の数 3 (全 9 頁)

(21) 出願番号 特願2011-523343 (P2011-523343)  
 (86) (22) 出願日 平成21年8月17日 (2009. 8. 17)  
 (65) 公表番号 特表2012-500238 (P2012-500238A)  
 (43) 公表日 平成24年1月5日 (2012. 1. 5)  
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2009/005937  
 (87) 国際公開番号 W02010/020383  
 (87) 国際公開日 平成22年2月25日 (2010. 2. 25)  
 審査請求日 平成24年6月28日 (2012. 6. 28)  
 (31) 優先権主張番号 102008038376.7  
 (32) 優先日 平成20年8月19日 (2008. 8. 19)  
 (33) 優先権主張国 ドイツ (DE)

(73) 特許権者 398056207  
 クラリアント・ファイナンス・（ビーブイ  
 アイ）・リミテッド  
 イギリス領ヴァージン諸島、トートーラ、  
 ロード・タウン、ウィックハムズ・ケイ、  
 シトコ ビルディング（番地なし）  
 (74) 代理人 100069556  
 弁理士 江崎 光史  
 (74) 代理人 100111486  
 弁理士 鍛冶澤 實  
 (74) 代理人 100139527  
 弁理士 上西 克礼  
 (74) 代理人 100164781  
 弁理士 虎山 一郎

最終頁に続く

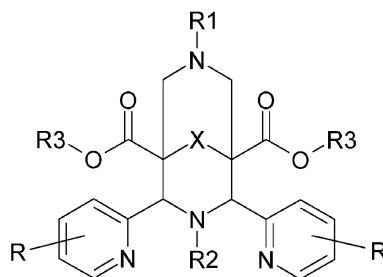
(54) 【発明の名称】 3, 7-ジアザ-ピシクロ [3. 3. 1] ノナン化合物の製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

次式 1

【化 1】



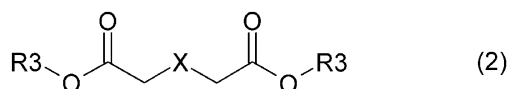
(1)

[ 式中、R は水素、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_4$  アルキルを意味し；  $R^1$  は  $C_1 \sim C_4$  アルキル、 $C_6 \sim C_{10}$  アリール、ピリジニル- $C_1 \sim C_4$ -アルキルを意味し；  $R^2$  は  $C_1 \sim C_4$  アルキル、 $C_6 \sim C_{10}$  アリールを意味し；  $R^3$  は  $C_1 \sim C_4$  アルキルを意味し、そして X は  $C=O$  または  $C(OH)_2$  を意味する ]

で表される 3, 7-ジアザ-ピシクロ [3. 3. 1] ノナン化合物を、

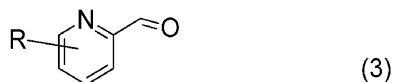
(a) 次式 (2)

【化 2】



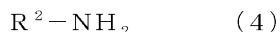
で表されるジカルボン酸エステルと、次式 (3)

【化 3】



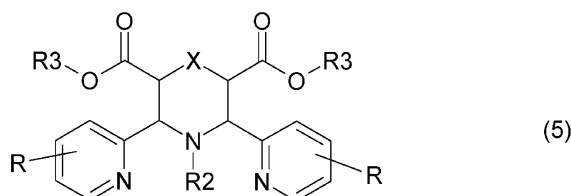
で表されるピリジンアルデヒド並びに次式 (4)

【化 4】



で表されるアミンとを反応させて、次式 (5)

【化 5】



で表されるピペリドンとし、そして

(b) こうして得られた式 (5) のピペリドンホルムアルデヒド及び式  $R^1-NH_2$  のアミンと反応させることによって (但し、上記式中、 $R$ 、 $R^1$ 、 $R^2$  及び  $R^3$  は上記の意味を有する)、

製造する方法であって、

反応段階 (a) 及び (b) を  $C_1 \sim C_4$  アルコール中で行い、各々の段階で生じた反応水を共沸蒸留によって除去し、この際、同時に、 $C_1 \sim C_4$  アルコールを計量添加すること、並びに反応段階 (a) 及び (b) を、ワンポット方法で、中間生成物 (5) を単離することなく実施することを特徴とする、上記方法。

【請求項 2】

反応段階 (a) 及び (b) を分枝状  $C_3$  または  $C_4$  アルコール中で行うことを特徴とする、請求項 1 の方法。

【請求項 3】

反応段階 (a) 及び (b) を *iso*-ブタノール中で行うことを特徴とする、請求項 1 の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、大規模に行うことができ、再現可能に良好な収量を与えかつ溶剤の要求使用量がより少ない、ピペリドン類を中間的に単離しない 3, 7-ジアザ-ビスクロ[3.3.1]ノナン化合物のワンポット合成法、すなわち改善及び簡素化された該化合物の製造方法に関する。

【0002】

以下式 1 の 3, 7-ジアザ-ビスクロ[3.3.1]ノナン化合物は、様々な用途のための興味深い化合物である。中でも、これら自体または式 (I) の配位子を含む遷移金属錯体は、非常に効果的な漂白触媒である。

【0003】

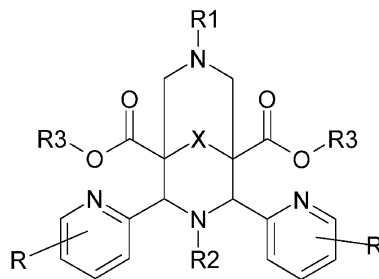
10

20

30

40

## 【化 1】



(1)

10

## 【0004】

式中、Rは水素、ヒドロキシル、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキルを意味し； R<sup>1</sup>はC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>6</sub>～C<sub>10</sub>アリールまたはピリジニル-C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキルを意味し； R<sup>2</sup>はC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>6</sub>～C<sub>10</sub>アリールを意味し； R<sup>3</sup>はC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキルを意味し、そしてXはC=OまたはC(OH)<sub>2</sub>を意味する。

## 【0005】

洗濯洗剤 (Waschmittel) 及び洗浄剤 (Reinigungsmittel) におけるそれらの漂白触媒として使用は、中でも、国際公開第02/48301号パンフレット (特許文献1)、米国特許出願公開第2003/0162681号明細書 (特許文献2) 及び国際公開第03/104234号パンフレット (特許文献3) において特許請求されている。

20

## 【0006】

これらの化合物の製造法は、Inorg. Chimica Acta, 337 (2002) 407～419 (非特許文献1) 並びにEur. J. Org. Chem. (2008) 1019～1030 (非特許文献2) に実験室規模において二段階方法として記載されている。これは大規模では行うことができない。溶剤の使用量が多すぎそして結晶化は長すぎる時間を要する。

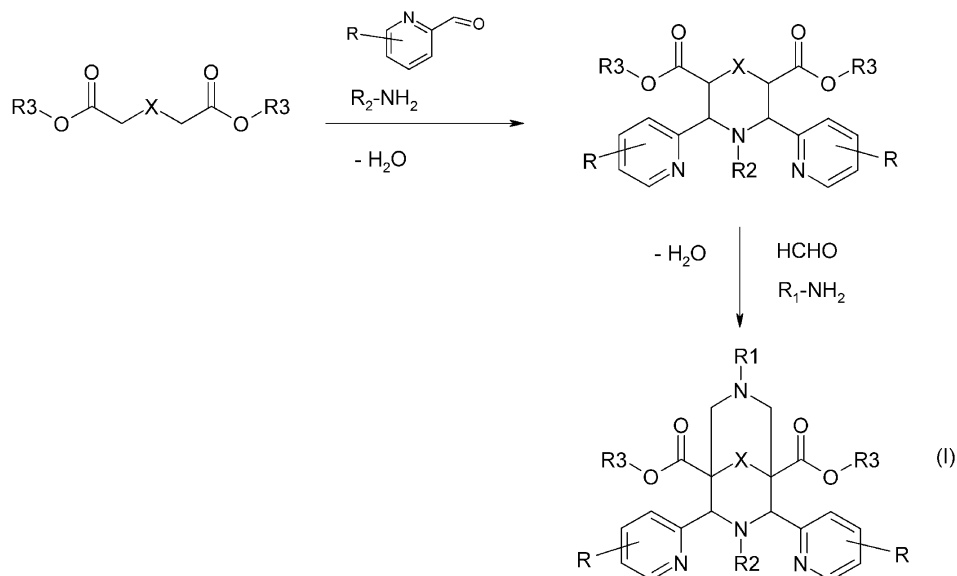
## 【0007】

これらの化合物の大規模な製造は、同様に、以下の反応式に従い独国特許出願公開第102005027619 (A1) 号明細書 (特許文献4) の記載に従い二段階で行われる。

30

## 【0008】

## 【化 2】



40

## 【0009】

50

ジカルボン酸ジエステルから出発して、二つのマンニッツヒ縮合段階において、それぞれ水の脱離の下に、構造式 1 の化合物が得られる。

【 0 0 1 0 】

第一の反応段階では、大規模な合成において、前記のジカルボン酸ジエステルを  $C_1 \sim C_4$  アルコール、例えばエタノール、プロパノール類またはブタノール類、好ましくは分枝状  $C_3$  または  $C_4$  アルコール中に仕込みそして  $0 \sim 20^\circ$  に冷却する。冷却された混合物に対し、関連のピリジン - 2 - アルデヒドが滴下される。このアルデヒドの量は、ジエステルに対し  $2.0 \sim 2.2$ 、好ましくは  $2.0 \sim 2.1$  モル当量である。この段階での温度は、一般的に、 $0 \sim 20^\circ$ 、好ましくは  $5 \sim 15^\circ$ 、特に好ましくは  $5 \sim 10^\circ$  である。その計量添加は、 $5 \sim 45$  分間かけて、好ましくは  $10 \sim 20$  分間かけて行われる。次いで、第一アミン  $R_2 - NH_2$  を滴下する。このアミンの量はジエステルに対し  $0.9 \sim 1.1$ 、好ましくは  $0.95 \sim 1.05$  モル当量である。その計量添加の際の温度は一般的に  $0 \sim 20^\circ$ 、好ましくは  $5 \sim 15^\circ$ 、特に好ましくは  $5 \sim 10^\circ$  である。その添加は、 $30 \sim 120$  分間の期間にわたって、好ましくは  $60 \sim 90$  分間かけてで行われる。その添加の終了後、反応混合物を加熱し、そして真空中で共沸蒸留によって混合物中の水の含有量を減少させる。蒸留中の内部温度は  $40 \sim 60^\circ$ 、好ましくは  $45 \sim 50^\circ$  である。真空は相応して調節される。次いで、冷却し、そして後攪拌し、その際、温度は  $0 \sim 20^\circ$  とする。後攪拌時間の終了後、生成物を濾別し、溶剤で洗浄しそして乾燥する。

10

【 0 0 1 1 】

上記の二段階方法の後、中間生成物が、 $> 80\%$  の収率、好ましくは  $84 \sim 88\%$  の収率で及び高い純度 (NMR で  $> 95\%$  の含有率) で得られる。

20

【 0 0 1 2 】

第二の反応段階において、第一段階の生成物を再び  $C_3 \sim C_4$  アルコール、例えばプロパノール類またはブタノール類、好ましくは分枝状  $C_3$  または  $C_4$  アルコール中に懸濁させる。この反応段階のアルコールは、好ましくは第一反応段階で使用したものと同一アルコールである。しかし、両反応段階において、所与の定義内で異なるアルコールを使用することもできる。アミン  $R^1 - NH_2$  及びホルマリン溶液を順次加える。アミンの量は中間生成物に対し  $1.2 \sim 1.6$ 、好ましくは  $1.4 \sim 1.5$  モル当量であり、ホルムアルデヒドの量は第一段階の生成物に対し  $3.0 \sim 4.5$  モル当量である。次いで、この混合物を加熱し、そして後攪拌する。反応時間は  $1 \sim 3$  時間、好ましくは  $1.5 \sim 2$  時間であり、温度は  $50 \sim 70^\circ$ 、好ましくは  $55 \sim 65^\circ$  である。次いで、真空下に、共沸蒸留によって、反応混合物中の水の含有量をできるだけ減らす。蒸留の終了後、先ず、室温に、次いで  $0 \sim 15^\circ$ 、好ましくは  $5 \sim 10^\circ$  に冷却し、そして後攪拌する。次いで、生成物を濾別し、新鮮な溶剤で洗浄し、そして乾燥する。

30

【 0 0 1 3 】

前記二段階方法の後、式 1 の第二段階が、 $> 50\%$  の収率、好ましくは  $55 \sim 56\%$  の収率、 $> 98\%$  の純度 (NMR による含有率) で得られる。

【 0 0 1 4 】

二つの段階を通しての収率は  $44 \sim 56\%$  である。

【 0 0 1 5 】

40

上記の合成方法は、中間生成物の単離のために、洗浄用の多量の溶剤の添加と、非常に長い乾燥時間とを要し、反応装置からの固形の生成物の単離には非常に大きな手間が伴い、そのため工業的な実施が困難である。中間生成物の流動性が悪いことが、取り扱いが困難な理由である。同様に、中間生成物の単離は、最終生成物の劇的なコスト上昇を招く。

【 先行技術文献 】

【 特許文献 】

【 0 0 1 6 】

【 特許文献 1 】 国際公開第 02 / 48301 号パンフレット

【 特許文献 2 】 米国特許出願公開第 2003 / 0162681 号明細書

【 特許文献 3 】 国際公開第 03 / 104234 号パンフレット

50

【特許文献4】独国特許出願公開第102005027619(A1)号明細書

【非特許文献】

【0017】

【非特許文献1】Inorg. Chimica Acta, 337(2002)407~419

【非特許文献2】Eur. J. Org. Chem. (2008)1019~1030

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0018】

それ故、上述の欠点を持たない、改善されたより費用効果的な前記式Iの物質の製造方法を開発するというのが課題であった。当該化合物が、一段階方法でも製造できることがここに見出された。

10

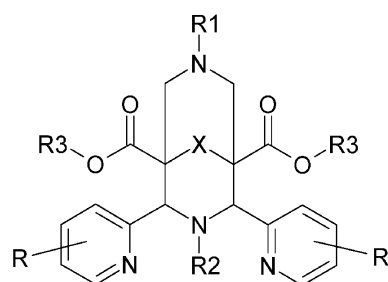
【課題を解決するための手段】

【0019】

本発明の対象は、次式1

【0020】

【化3】



20

(1)

【0021】

〔式中、Rは水素、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_4$ アルキルを意味し； $R^1$ は $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリールまたはピリジニル- $C_1 \sim C_4$ アルキルを意味し； $R^2$ は $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリールを意味し； $R^3$ は $C_1 \sim C_4$ アルキルを意味し、そしてXはC=OまたはC(OH)<sub>2</sub>を意味する〕

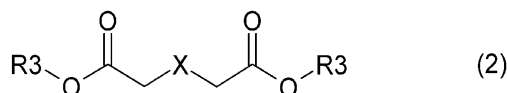
30

で表される3,7-ジアザ-ビスクロ[3.3.1]ノナン化合物を、

(a) 次式(2)

【0022】

【化4】



(2)

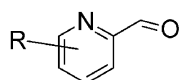
【0023】

で表されるジカルボン酸エステルと、次式(3)

40

【0024】

【化5】



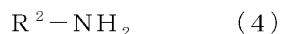
(3)

【0025】

で表されるピリジンアルデヒド、並びに次式(4)

【0026】

## 【化 6】

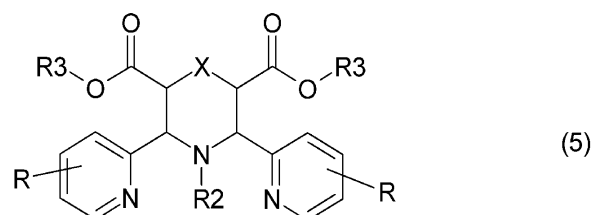


## 【0027】

で表されるアミンとを反応させて、次式(5)

## 【0028】

## 【化 7】



10

## 【0029】

で表されるピペリドンとし、そして

(b) こうして得られた式(5)のピペリドンホルムアルデヒド及び式  $R^1-NH_2$  で表されるアミンと反応させる(なお、式中、 $R$ 、 $R^1$ 、 $R^2$  及び  $R^3$  は上記の意味を有する)、

ことによって、製造する方法である。この方法は、両反応段階を、式(5)のピペリドン  
を中間的に単離することなく  $C_1 \sim C_4$  アルコール中で実施しそしてそのつど、生じた反  
応水を共沸蒸留によって除去することにある。

20

## 【発明を実施するための形態】

## 【0030】

詳しくは、本発明方法は以下のように行われる。

## 【0031】

ジカルボン酸ジエステルを、 $C_1 \sim C_4$  アルコール、例えばメタノール、エタノール、  
プロパノール類またはブタノール類、好ましくは分枝状  $C_3$  または  $C_4$  アルコール中に仕  
込み、そして  $0 \sim 20$  に冷却する。冷却された混合物に、関連のピリジン-2-アルデ  
ヒドを滴下する。アルデヒドの量は、ジエステルに対し  $2.0 \sim 2.2$ 、好ましくは  $2.0 \sim 2.1$  モル当量である。この段階での温度は一般的に  $0 \sim 20$ 、好ましくは  $5 \sim 15$ 、特に好ましくは  $5 \sim 10$  である。その計量添加は、 $5 \sim 45$  分間かけて、好ましくは  $10 \sim 20$  分間かけて行われる。次いで、第一アミン  $R^2-NH_2$  を滴下する。アミンの量は、ジエステルに対し  $0.9 \sim 1.1$ 、好ましくは  $0.95 \sim 1.05$  モル当量である。この計量添加の際の温度は、一般的に  $0 \sim 20$ 、好ましくは  $5 \sim 15$ 、特に好ましくは  $5 \sim 10$  である。その添加は、 $30 \sim 120$  分間の期間にわたり、好ましくは  $60 \sim 90$  分間かけて行われる。添加の終了後、反応混合物を加熱し、そして真空中で、共沸蒸留によってこの混合物中の水の含有量を減少させる。この場合、反応水の少なくとも  $80\%$  が除去される。これと同時に、 $C_1 \sim C_4$  アルコール、例えばメタノール、エタノール、プロパノール類またはブタノール類、好ましくは分枝状  $C_3$  または  $C_4$  アルコールを計量添加する。この反応段階でのアルコールは、好ましくは、最初の仕込みに使用したものと同じアルコールであり、その  $0.8$  倍量である。蒸留中の内部温度は  $40 \sim 60$ 、好ましくは  $45 \sim 50$  である。真空は応じて調節される。次いで、冷却しそして後攪拌し、この際、温度は  $0 \sim 20$  である。次いで、アミン  $R^1-NH_2$  及びホルマリン溶液を順次添加する。アミンの量は、中間生成物である式(5)のピペリドン(理論上の転化率は  $90\%$ )に対し  $1.2 \sim 1.6$ 、好ましくは  $1.4 \sim 1.5$  モル当量であり、ホルムアルデヒドの量は式(5)の中間生成物に対し  $2.8 \sim 4.5$ 、好ましくは  $3.0$  モル当量である。次いで、この混合物を加熱しそして後攪拌する。反応時間は  $1 \sim 3$  時間、好ましくは  $1.5 \sim 2$  時間であり、温度は  $50 \sim 70$ 、好ましくは  $55 \sim 65$  である。次いで、真空下に、共沸蒸留によって反応混合物中の水の含有量をできるだけ減少させる。この場合、反応水の少なくとも  $80\%$  が除去される。これと同時に、新鮮な  $C_1$

30

40

50

～C<sub>4</sub> アルコール、例えばメタノール、エタノール、プロパノール類またはブタノール類、好ましくは分枝状C<sub>3</sub>またはC<sub>4</sub> アルコールが供給される。この反応段階でのアルコールは、好ましくは、最初の仕込みの時に使用したものと同一アルコールであり、その2～4倍量である。蒸留の終了後、先ず、60分間かけて、室温まで冷却し、そして0.5～12時間、後攪拌する。次いで、生成物を濾別し、溶剤（新鮮なC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub> アルコール、例えばメタノール、エタノール、プロパノール類またはブタノール類）で洗浄し、そして乾燥する。

【0032】

本発明方法の後、式Iの化合物は>70%の収率、好ましくは75～80%の収率及び高い純度（NMRで>98%の含有率）で得られる。

10

【0033】

本発明方法による式1の化合物の製造は、従来技術と比較して、

- 手間がかかり問題の多い第一段階の単離を行う二反応段階の代わりに、向上した収率のワンポット方法
- 必要な有機溶剤のかなり減少された質量を必要とする。

【0034】

該方法は、従来技術と比較して、中間生成物の単離を行わずに一つの段階で、それ故、簡素化して大規模に行うことができ、より優れた収率を与える、すなわちかなり費用効果がより高い。

20

【0035】

文献に開示されるような方法は、多くの点から大規模には実現不能であり、式(5)の中間段階の単離は手間がかかり、応じて費用がかかり過ぎる。該ワンポット方法の採用によって、これらの問題が解消できた。該ワンポット方法は、向上された収率でのより効果的な実行可能性を保証するものである。

【0036】

以下の例は本発明をより詳しく説明するものであるが、本発明はこれに限定されない。

【実施例】

【0037】

11.2kgのアセトンジカルボン酸ジメチルエステル（97%濃度、64モル）を15kg（19L）のiso-ブタノール中に溶解した。この溶液を10℃に冷却した。この温度で、10kg（13L）のiso-ブタノール中の13.4kgのピリジン-2-アルデヒド（99%濃度、125モル）を滴下し、そして10分間、後攪拌した。次いで、この混合物に、4.8kgのメチルアミン（水中40%、62モル）を、一定の冷却の下に温度が維持できるように、二時間かけて滴下した。この反応混合物を30分で室温に、次いで30分で40～45℃に加熱した。その後、真空中（最初は200～150mbar、次いで40～50mbar）、40～45℃の内部温度で共沸混合物として16kg（17L）のiso-ブタノール及び水を留去した。その間に、12kg（15L）のiso-ブタノールを連続的に計量添加した。次いで、窒素で換気をし、そして室温に冷却した。

30

この反応混合物に、8.4kgのアミノメチルピリジン（78モル、理論上90%の収率の式(5)の中間生成物に基づく）を計量添加し、そして計量添加漏斗を7.0kg（9L）のiso-ブタノールで後洗浄した。次いで、13.5kgのホルムアルデヒド溶液（水中37%、166.5モル、中間生成物に基づく）を15～30分間かけて添加した。添加終了後、この混合物を30分間かけて55～60℃に加熱し、そしてこの温度で1.5時間攪拌した。次いで、最大60℃の内部温度で、先ず200～150mbar、次いで100～90mbarで、55kg（60L）の共沸混合物としてのiso-ブタノール及び水を留去した。この蒸留の間、36kg（45L）のiso-ブタノールを連続的に計量添加した。窒素で換気し、そして一時間かけて室温に冷却した。25℃で12時間攪拌した後、沈殿物を濾別し、それぞれ10kg（13L）のiso-ブタノールで三

40

50

回洗浄し、そして真空中、50℃で乾燥した。23.3 kg (72.1%) の 2,4 - ジ  
- (ピリジル) - 3 - メチル - 7 - (ピリジン - 2 - イルメチル) - 3,7 - ジアザビシ  
クロ [3.3.1] ノナン - 9 - オン - 1,5 - ジメチル - ジカルボキシレートが無色の  
粉末の形で得られた。



---

フロントページの続き

- (72)発明者 サイツ・メラニー  
ドイツ連邦共和国、5 8 8 4 0 プレッテンベルク、ジャック - オッフェンバッハ - ヴェーク、1  
0
- (72)発明者 ラボルダ・スティーヴ  
ドイツ連邦共和国、6 5 7 1 9 ホーフハイム、クーアハウスストラーセ、5 2
- (72)発明者 ナウマン・ペーター  
ドイツ連邦共和国、6 5 2 3 2 タウヌスシュタイン、アイヒェンドルフストラーセ、7
- (72)発明者 ヴェスリング・ミヒャエル  
ドイツ連邦共和国、7 9 4 0 0 カンダーン、アン・デア・カンダー、8

審査官 江間 正起

- (56)参考文献 国際公開第2 0 0 6 / 1 3 3 8 6 9 (WO, A 1)  
国際公開第0 2 / 0 4 8 3 0 1 (WO, A 1)  
標準化学用語辞典, 丸善株式会社, 1 9 9 8 年1 0 月1 0 日, 第4刷, 第683頁

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)  
C 0 7 D 4 7 1 / 0 8  
C A p l u s / R E G I S T R Y ( S T N )