(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2023年5月11日(11.05.2023)

WIPO | PCT

(10) 国際公開番号
WO 2023/080106 A1

(51) 国際特許分類:
C07D 307/68 (2006.01)

(21) 国際出願番号： PCT/JP2022/040658

(22) 国際出願日： 2022年10月31日(31.10.2022)

(25) 国際出願の言語： 日本語

(26) 国際公開の言語： 日本語

(30) 優先権データ：
特願 2021-181768 2021年11月8日(08.11.2021) JP

(71) 出願人: 三菱瓦斯化学株式会社(**MITSUBISHI GAS CHEMICAL COMPANY, INC.**) [JP/JP]; 〒1008324 東京都千代田区丸の内二丁目５番２号 Tokyo (JP). 国立大学法人北海道大学(**NATIONAL UNIVERSITY CORPORATION HOKKAIDO UNIVERSITY**) [JP/JP]; 〒0600808 北海道札幌市北区北８条西５丁目 Hokkaido (JP).

(72) 発明者: 桐野 智明 (**KIRINO Tomoaki**); 〒1008324 東京都千代田区丸の内二丁目５番２号 三菱瓦斯化学株式会社内 Tokyo (JP). 大野 大典(**OHNO Daisuke**); 〒1008324 東京都千代田区丸の内二丁目５番２号 三菱瓦斯化学株式会社内 Tokyo (JP). 中島 清隆(**NAKAJIMA Kiyotaka**); 〒0600808 北海道札幌市北区北８条西５丁目 国立大学法人北海道大学内 Hokkaido (JP). 福岡 淳(**FUKUOKA Atsushi**); 〒0600808 北海道札幌市北区北８条西５丁目 国立大学法人北海道大学内 Hokkaido (JP).

(74) 代理人: 弁理士法人特許事務所サイクス(**SIKS & CO.**); 〒1040031 東京都中央区京橋一丁目８番７号 京橋日殖ビル８階 Tokyo (JP).

(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, ME, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類：
一 国際調査報告（条約第21条(3)）

WO 2023/080106 A1

(54) **Title:** METHOD FOR PRODUCING AMINE CONTAINING AROMATIC RING

(54) 発明の名称： 芳香環を含むアミンの製造方法

(57) **Abstract:** The present invention provides a method for producing an amine containing an aromatic ring with a high yield, the method generating fewer by-products. The present invention provides a method for producing an amine containing an aromatic ring, the method comprising a process in which an amination reaction is caused to proceed by supplying a hydrogen source and a nitrogen source to an acetal compound containing an aromatic ring.

(57) 要約: 収率が高く、副生成物の生成量が少ない芳香環を含むアミンの製造方法の提供。芳香環を含むアセタール化合物に、水素源と窒素源を供給して、アミノ化反応を進行させることを含む、芳香環を含むアミンの製造方法。

明　細　書

発明の名称 ： 芳香環を含むアミンの製造方法

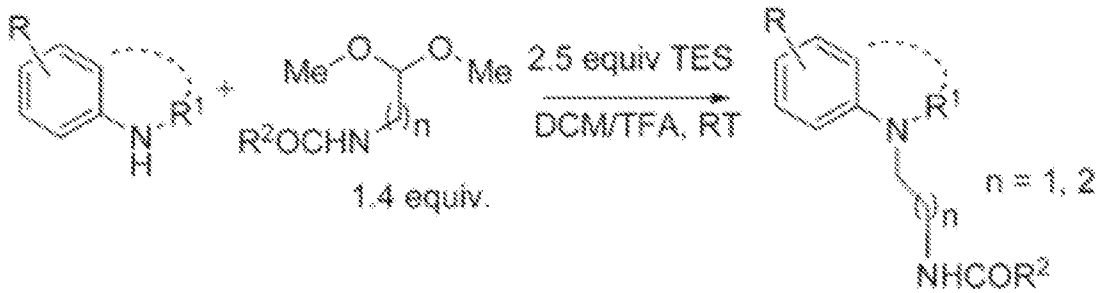
技術分野

[0001]　本発明は、芳香環を含むアミンの製造方法に関する。

背景技術

[0002]　従来から、芳香環を含むアミンの製造方法について、検討されている。例えば、非特許文献１には、以下の反応により芳香環を含むアミンを得ることが記載されている。

[化1]



先行技術文献

非特許文献

[0003] 非特許文献1：J. Org. Chem. 2011, 76, 704-707

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0004]　上記非特許文献１に記載の芳香環を含むアミンの製造方法は、工業生産に活用するには、種々の課題がある。例えば、非特許文献１に記載のアミンの製造方法は副生成物の生成量が多い。そのため、新たな芳香環を含むアミンの製造方法が求められている。特に、収率が高く、副生成物の生成量が少ない芳香環を含むアミンの製造方法が求められている。

本発明は、かかる課題を解決することを目的とするものであって、収率が高く、副生成物の生成量が少ない芳香環を含むアミンの製造方法を提供することを目的とする。

課題を解決するための手段

[0005] 上記課題のもと、本発明者が検討を行った結果、芳香環を含むアセタール化合物を原料として用い、アミノ化反応を進行させることにより、上記課題を解決しうることを見出した。

具体的には、下記手段により、上記課題は解決された。

＜１＞芳香環を含むアセタール化合物に、水素源と窒素源を供給して、アミノ化反応を進行させることを含む、芳香環を含むアミンの製造方法。

＜２＞前記水素源が水素である、＜１＞に記載の製造方法。

＜３＞前記アミノ化反応を金属触媒の存在下で行う、＜１＞または＜２＞に記載の製造方法。

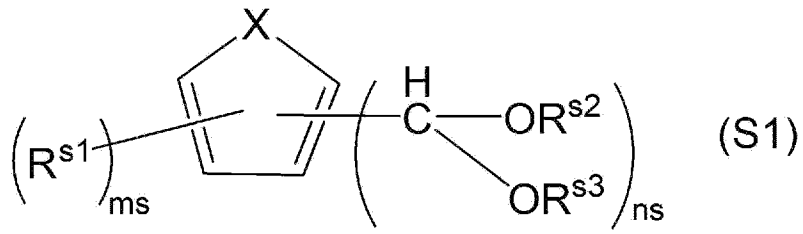
＜４＞前記芳香環を含むアセタール化合物が、芳香族ヘテロ環を含む、＜１＞～＜３＞のいずれか１つに記載の製造方法。

＜５＞前記芳香環を含むアセタール化合物が、フラン環を含む、＜１＞～＜３＞のいずれか１つに記載の製造方法。

＜６＞前記芳香環を含むアセタール化合物が、一分子中にアセタール基を１～３つ含む、＜１＞～＜５＞のいずれか１つに記載の製造方法。

＜７＞前記芳香環を含むアセタール化合物が、下記式（Ｓ１）で表される、＜１＞～＜３＞のいずれか１つに記載の製造方法。

[化2]



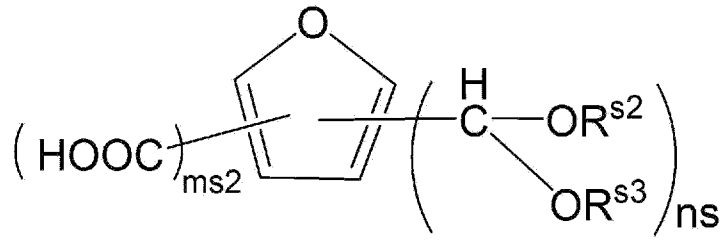
(S1)

（式（Ｓ１）中、Ｘはヘテロ原子であり、R^{s1}は、－ＣＯＯＨまたは炭素数１～１０の炭化水素基であり、R^{s2}およびR^{s3}は、それぞれ独立に、炭素数１～１０の炭化水素基であり、R^{s2}およびR^{s3}は、互いに結合して環を形成していてもよい。ｍｓは、０～２の整数であり、ｎｓは、１または２である。ｍｓが２のとき、それぞれのR^{s1}は同一であっても異なっていてもよい。

ｎｓが２のとき、それぞれのアセタール基は同一であってもよいし、異なっていてもよい。）

＜８＞前記芳香環を含むアセタール化合物が、下記式（Ｓ２）で表される、＜１＞～＜３＞のいずれか１つに記載の製造方法。

[化3]



(S2)

（式（Ｓ２）中、Ｒｓ２およびＲｓ３は、それぞれ独立に、炭素数１～１０の炭化水素基であり、Ｒｓ２およびＲｓ３は、互いに結合して環を形成していてもよい。ｍｓ２は、０または１であり、ｎｓは、１または２である。ｎｓが２のとき、それぞれのアセタール基は同一であってもよいし、異なっていてもよい。）

＜９＞前記窒素源は、アンモニアおよび／またはアンモニウム塩を含む、＜１＞～＜８＞のいずれか１つに記載の製造方法。

＜１０＞前記窒素源は、有機酸のアンモニウム塩を含む、＜１＞～＜８＞のいずれか１つに記載の製造方法。

＜１１＞前記アミノ化反応を溶媒の存在下で行う、＜１＞～＜１０＞のいずれか１つに記載の製造方法。

＜１２＞前記溶媒が、Ａ－（ＯＨ）$_m$で表される化合物（ただし、Ａは炭素数１～１０の炭化水素基であり、ｍは１または２である）を含む、＜１１＞に記載の製造方法。

＜１３＞前記溶媒におけるＡ－（ＯＨ）$_m$で表される化合物と水の体積比率が、前記Ａ－（ＯＨ）$_m$で表される化合物１に対し、水が０以上１未満である、＜１２＞に記載の製造方法。

＜１４＞前記Ａ－（ＯＨ）$_m$で表される化合物と水の体積比率が、前記Ａ－（ＯＨ）$_m$で表される化合物１に対し、水が０超１未満である、＜１２＞に記載

の製造方法。

＜１５＞前記Ａ－（ＯＨ）$_m$で表される化合物がメタノールを含む、＜１２＞～＜１４＞のいずれか１つに記載の製造方法。

＜１６＞前記溶媒が、水を含む、＜１１＞～＜１５＞のいずれか１つに記載の製造方法。

＜１７＞前記アミノ化反応の反応系に水を供給しない、＜１＞～＜１３＞および＜１５＞のいずれか１つに記載の製造方法。

＜１８＞前記芳香環を含むアセタール化合物を反応系に投入することを含む、＜１＞～＜１７＞のいずれか１つに記載の製造方法。

発明の効果

[0006] 本発明により、収率が高く、副生成物の生成量が少ない芳香環を含むアミンの製造方法を提供可能になった。

発明を実施するための形態

[0007] 以下、本発明を実施するための形態（以下、単に「本実施形態」という）について詳細に説明する。なお、以下の本実施形態は、本発明を説明するための例示であり、本発明は本実施形態のみに限定されない。

なお、本明細書において「～」とはその前後に記載される数値を下限値および上限値として含む意味で使用される。

本明細書において、各種物性値および特性値は、特に述べない限り、２３℃におけるものとする。

本明細書における基（原子団）の表記において、置換および無置換を記していない表記は、置換基を有さない基（原子団）と共に置換基を有する基（原子団）をも包含する。例えば、「アルキル基」とは、置換基を有さないアルキル基（無置換アルキル基）のみならず、置換基を有するアルキル基（置換アルキル基）をも包含する。本明細書では、置換および無置換を記していない表記は、無置換の方が好ましい。

本明細書で示す規格で説明される測定方法等が年度によって異なる場合、特に述べない限り、２０２１年１月１日時点における規格に基づくものとす

る。

[0008] 本実施形態の芳香環を含むアミンの製造方法は、芳香環を含むアセタール化合物に、水素源と窒素源を供給して、アミノ化反応を進行させることを含む。このような製造方法を採用することにより、収率が高く、副生成物の生成量が少ない芳香環を含むアミンの製造方法を提供可能になる。

[0009] 本実施形態において、芳香環を含むアセタール化合物は、本実施形態における反応の出発原料となる化合物である。通常は、芳香環を含むアセタール化合物が、反応系に投入されるが、他の化合物を出発原料とする中間体であってもよい。アセタール化合物を出発原料とすることにより、アミノ化反応の進行が早く、かつ、副生成物が少ない状態で、芳香環を含むアミン化合物が得られる。この理由は、アセタール化合物の前駆体であるアルデヒド化合物を出発物質とした場合にはホルミル基と生成したアミン化合物が反応する副反応が進行するのに対して、アセタール化合物を出発物質とすると該副反応が起こらないためであると推測される。

[0010] アセタールは、（R^1O-）（R^2O-）R^3C-で表される構造（以下、「アセタール基」という）を有する化合物である。ここで、R^1およびR^2は、それぞれ独立に、置換基（通常は、炭化水素基、好ましくは炭素数１～１０の炭化水素基）であり、R^3は、水素原子または置換基（好ましくは水素原子）である。R^1およびR^2は、互いに結合して環を形成していてもよいが、環を形成していない方が好ましい。環を形成していないことにより、アミノ化反応が進行しやすくなる傾向にある。

本実施形態においては、芳香環を含むアセタール化合物は、アセタール基を一分子中、１～３つ含むことが好ましい。本実施形態で用いる芳香環を含むアセタール化合物は、芳香環にアセタール基が直接に結合していることが好ましい。アセタール基が前記芳香環に直接に結合しているとは、芳香環の環を構成する原子（例えば炭素原子）に、アセタール基が結合していることを意味する。本実施形態で用いるアセタール化合物は、芳香環を含むことにより、従来とは反応の遷移状態の安定性が異なるものとなる。

芳香環を含むアセタール化合物一分子中のアセタール基の数の一例は、１である。

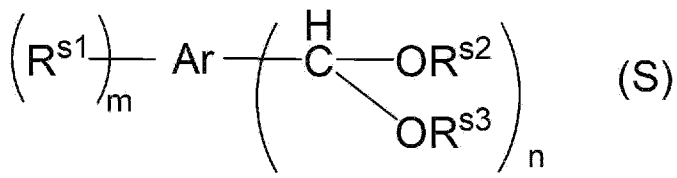
芳香環を含むアセタール化合物一分子中のアセタール基の数の他の一例は、２である。

[0011] 前記芳香環を含むアセタール化合物に含まれる芳香環は、炭素数３～１４の芳香環であることが好ましい。芳香環は芳香炭化水素環および芳香族ヘテロ環のいずれであってもよく、芳香族ヘテロ環であることが好ましい。芳香環は５員環または６員環が好ましく、５員環がより好ましい。また、芳香環は、単環であっても、縮合環であってもよいが、単環が好ましい。縮合環の場合、２～４つの環が縮合していることが好ましく、２または３つの環が縮合していることがより好ましく、２つの環が縮合していることがさらに好ましい。具体的には、芳香炭化水素環としては、ベンゼン環、ナフタレン環、アントラセン環が好ましく、芳香族ヘテロ環としては、フラン環、チオフェン環、ピロール環、ピラゾール環、イミダゾール環、オキサゾール環、チアゾール環、ピリジン環、ピリミジン環、ピラン環等が例示され、フラン環が好ましい。

[0012] 前記芳香環を含むアセタール化合物の分子量は、１４０以上であることが好ましく、１８０以上がより好ましく、また、１０００以下であることが好ましく、８００以下であることがより好ましい。

[0013] 前記芳香環を含むアセタール化合物は、下記式（Ｓ）で表されることが好ましい。

[化4]



(S)

（式（Ｓ）中、Ａｒは炭素数４～１０の芳香環を含む基であり、R^{s1}は、－ＣＯＯＨまたは炭素数１～１０の炭化水素基であり、R^{s2}およびR^{s3}は、それぞれ独立に、炭素数１～１０の炭化水素基であり、R^{s2}およびR^{s3}は、互

いに結合して環を形成していてもよい。ｍは、０～９の整数であり、ｎは、１～３の整数である。ｍが２以上の場合、それぞれのR^{s1}は同一であっても異なっていてもよい。ｎが２以上の場合、それぞれのアセタール基は同一であってもよいし、異なっていてもよい。）

[0014] Ａｒは、炭素数４～１０の芳香環を含む基であり、５員環のヘテロ環基、６員環のヘテロ環基、ベンゼン環基およびビフェニル基およびナフチル基が好ましい。

R^{s1}は、－ＣＯＯＨまたは炭素数１～１０の炭化水素基であり、－ＣＯＯＨまたは炭素数１～８の炭化水素基であることが好ましく、－ＣＯＯＨまたは炭素数１～５のアルキル基であることがより好ましく、－ＣＯＯＨであることがさらに好ましい。

R^{s2}およびR^{s3}は、それぞれ独立に、炭素数１～１０の炭化水素基であり、炭素数１～５の炭化水素基であることがより好ましく、炭素数１～３の炭化水素基であることがさらに好ましい。また、R^{s2}およびR^{s3}は、アルキル基であることが好ましく、メチル基、エチル基またはプロピル基がより好ましく、メチル基がさらに好ましい。

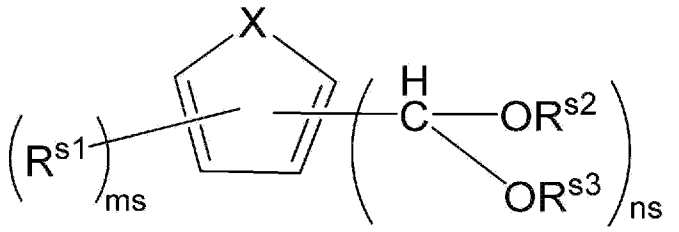
また、R^{s2}およびR^{s3}は、互いに結合して環を形成していてもよい。環を形成する場合、R^{s2}およびR^{s3}の合計炭素数は、２～８が好ましい。本実施形態においては、R^{s2}およびR^{s3}は、環を形成していない方が好ましい。

ｍは、０～９の整数であり、０～３が好ましく、０または１が特に好ましい。

ｎは１、または２が好ましく、１がより好ましい。

[0015] 前記芳香環を含むアセタール化合物は、下記式（Ｓ１）で表されることがより好ましい。

[化5]



(S1)

（式（Ｓ１）中、Ｘはヘテロ原子であり、Ｒ^{s1}は、－ＣＯＯＨまたは炭素数１～１０の炭化水素基であり、Ｒ^{s2}およびＲ^{s3}は、それぞれ独立に、炭素数１～１０の炭化水素基であり、Ｒ^{s2}およびＲ^{s3}は、互いに結合して環を形成していてもよい。ｍｓは、０～２の整数であり、ｎｓは、１または２である。ｍｓが２のとき、それぞれのＲ^{s1}は同一であっても異なっていてもよい。ｎｓが２のとき、それぞれのアセタール基は同一であってもよいし、異なっていてもよい。）

[0016] 式（Ｓ１）中、Ｘは、窒素原子、酸素原子または硫黄原子であることが好ましく、酸素原子であることがより好ましい。

式（Ｓ１）中、Ｒ^{s1}、Ｒ^{s2}、Ｒ^{s3}は、式（Ｓ）におけるＲ^{s1}、Ｒ^{s2}、Ｒ^{s3}と同義であり、好ましい範囲も同様である。

本実施形態の一例は、ｍｓは、０であり、ｎｓは、２である。

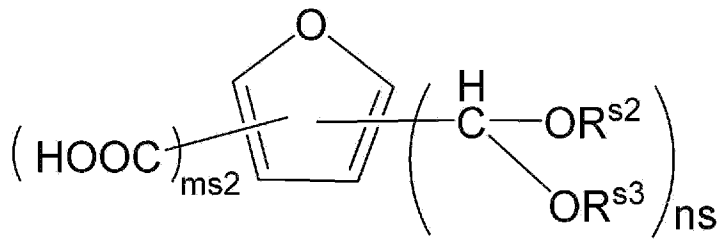
本実施形態の他の一例は、ｍｓは、１であり、ｎｓは、１である。

本実施形態の一例は、また、式（Ｓ１）のヘテロ環において、Ｒ^{s1}は、２位、３位、４位および５位の少なくとも１つに、アセタール基が２位および／または３位に結合していることであり、Ｒ^{s1}は５位に、アセタール基が２位に結合していることが好ましい。

本実施形態の他の一例は、式（Ｓ１）のヘテロ環において、Ｒ^{s1}が存在せず、２つのアセタール基が２位と５位に結合していることである。

[0017] 式（Ｓ１）は、式（Ｓ２）で表されることが好ましい。

[化6]



(S2)

（式（Ｓ２）中、Ｒ^{s2}およびＲ^{s3}は、それぞれ独立に、炭素数１～１０の炭化水素基であり、Ｒ^{s2}およびＲ^{s3}は、互いに結合して環を形成していてもよい。ｍｓ２は、０または１であり、ｎｓは、１または２である。ｎｓが２のとき、それぞれのアセタール基は同一であってもよいし、異なっていてもよい。）

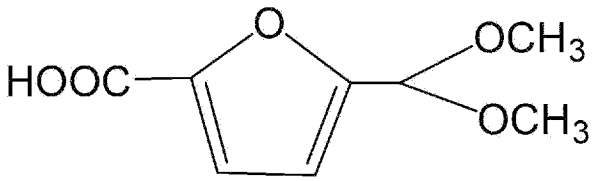
式（Ｓ２）中、Ｒ^{s2}およびＲ^{s3}は、式（Ｓ１）におけるＲ^{s2}およびＲ^{s3}と同義であり、好ましい範囲も同様である。

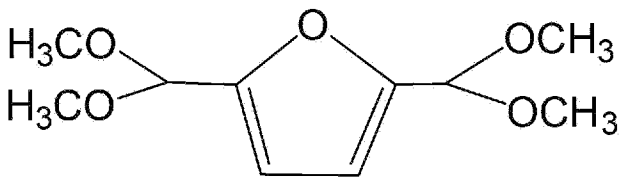
本実施形態の一例は、ｍｓ２は、０であり、ｎｓは、２である。

本実施形態の他の一例は、ｍｓ２は、１であり、ｎｓは、１である。

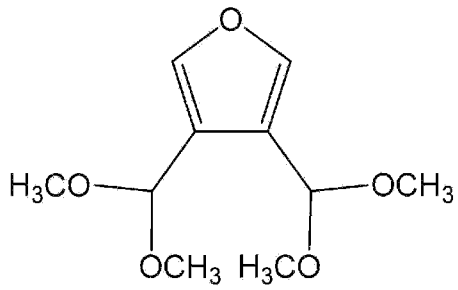
[0018] 以下に、本実施形態で用いる芳香環を含むアセタール化合物の例を示すが、本発明はこれらに限定されるものではない。

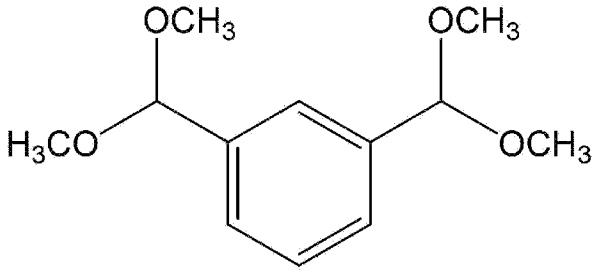
[化7]

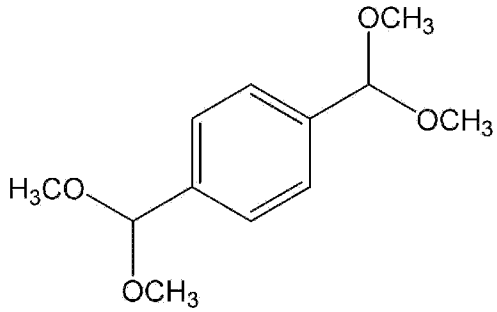


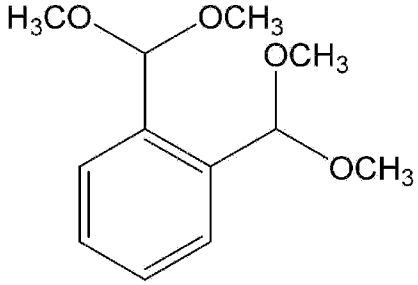


[化8]

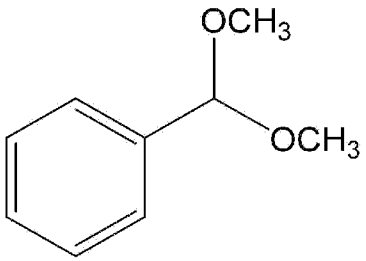


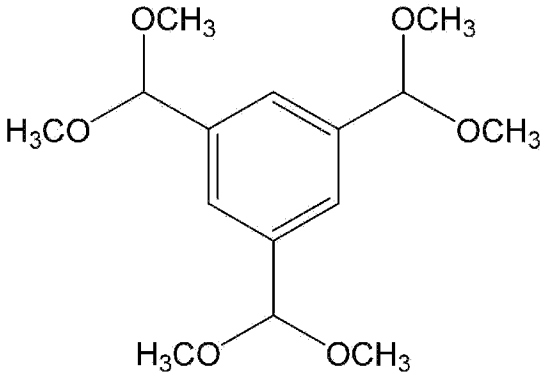


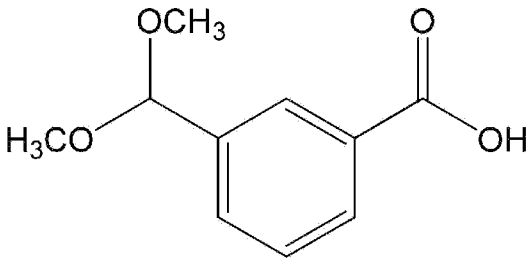


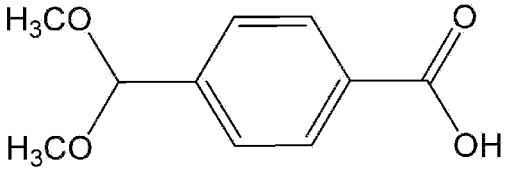


[化9]

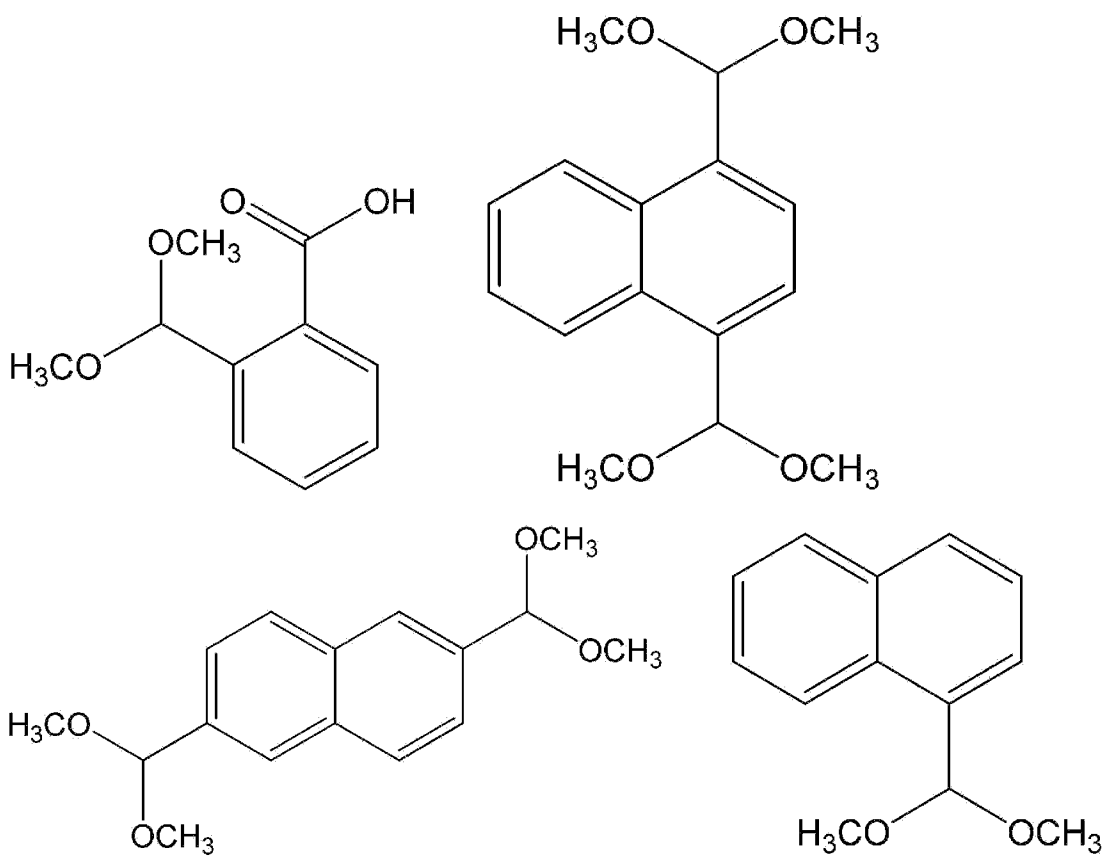




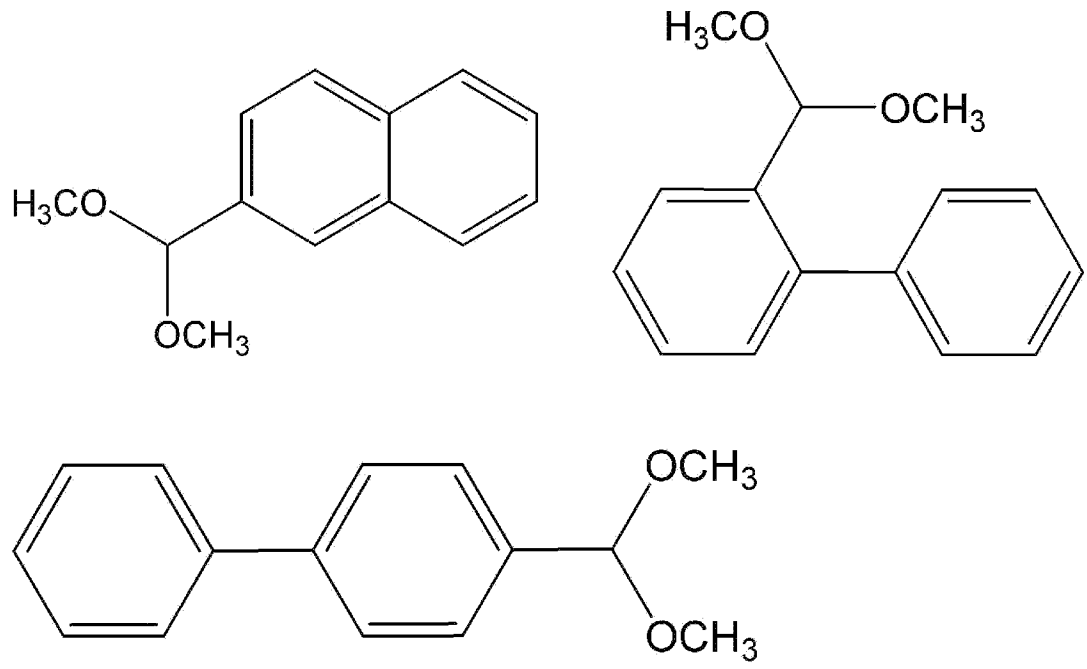




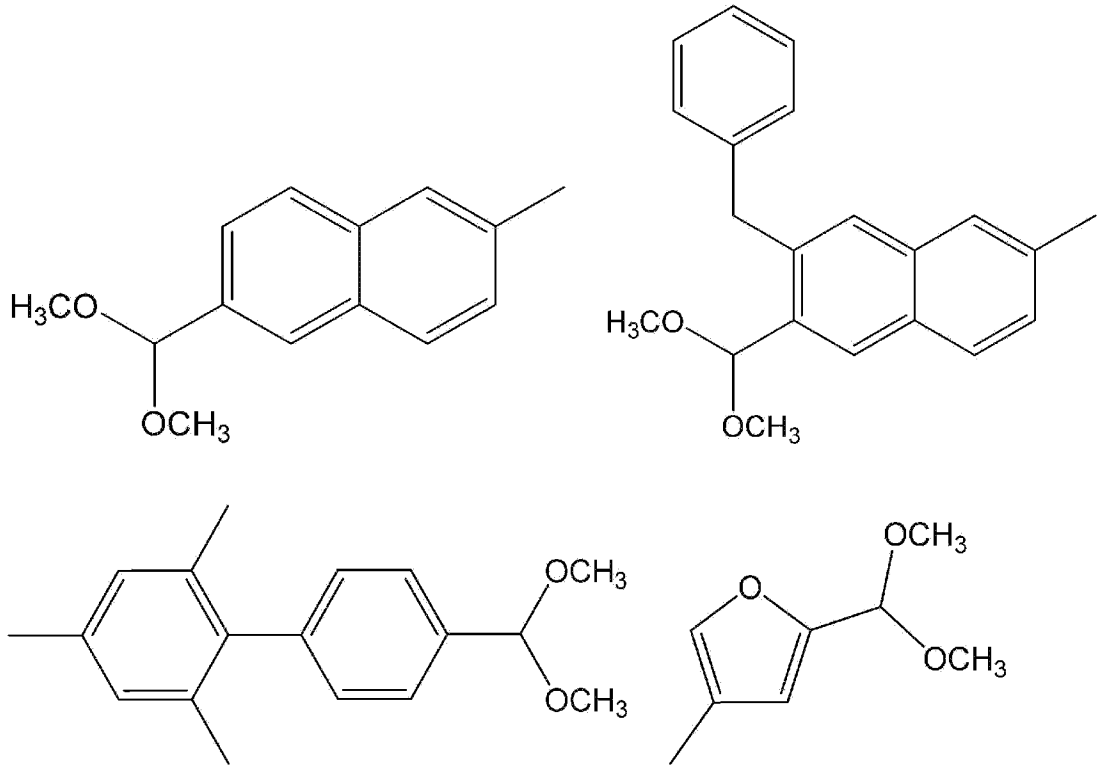
[化10]



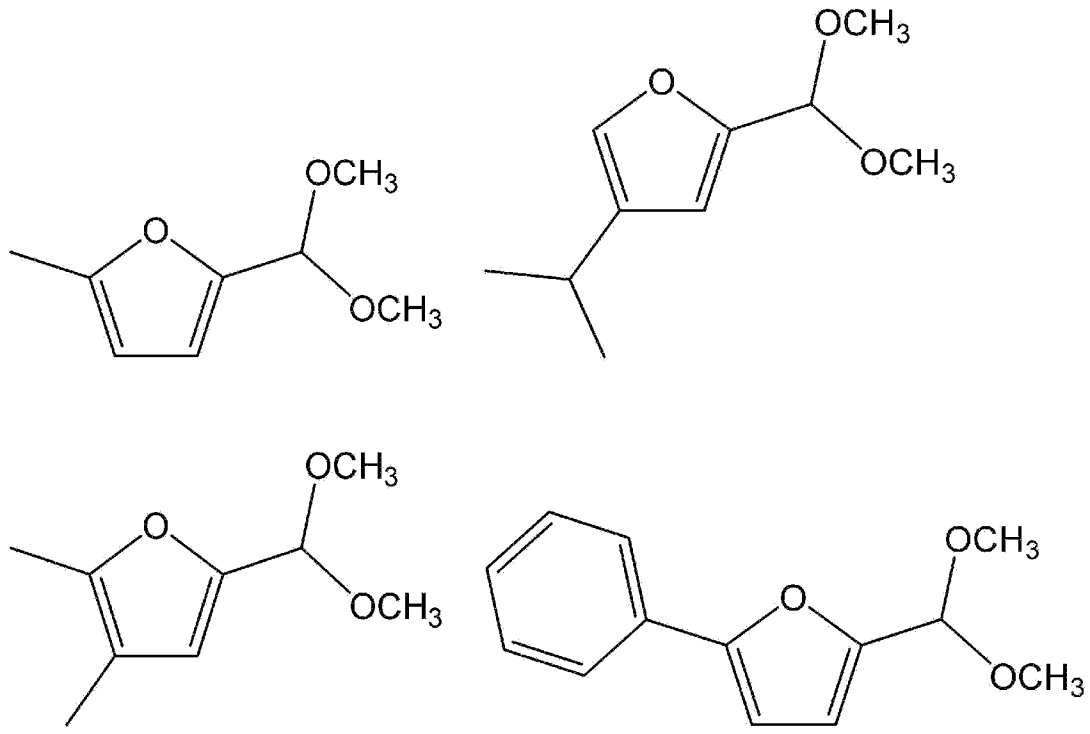
[化11]



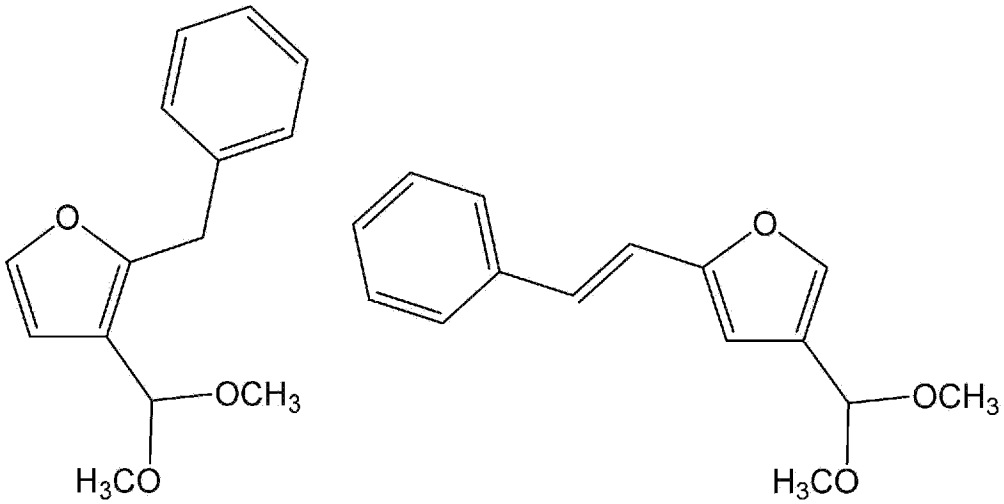
[化12]


H3CO
OCH3
H3CO
OCH3
OCH3
OCH3
O
OCH3
OCH3

[化13]


OCH3
O
OCH3
OCH3
O
OCH3
OCH3
O
OCH3
OCH3
O
OCH3

[化14]

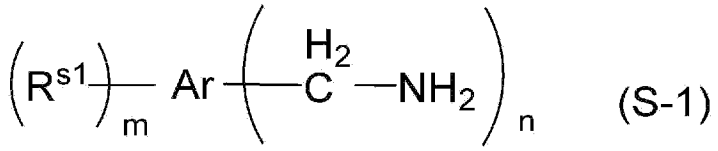


[0019] 上記化合物は市販品として、複数のメーカーより販売されており、例えば、東京化成工業株式会社から入手することができる。

[0020] 本実施形態で得られる芳香環を含むアミンは、原料である芳香環を含むアセタール化合物中のアセタール基がアミノ化された化合物である。

本実施形態の製造方法で得られる芳香環を含むアミンは、下記式（Ｓ－１）で表されることが好ましい。

[0021] [化15]



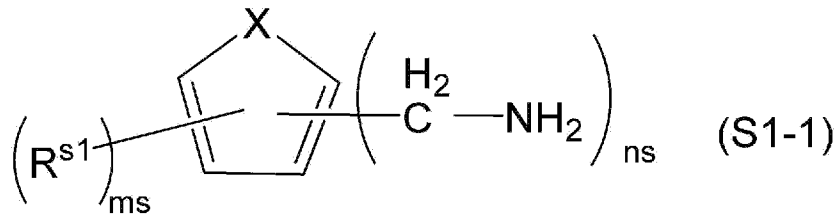
（式（Ｓ－１）中、Ａｒは炭素数４～１０の芳香環を含む基であり、R^{s1}は、－ＣＯＯＨまたは炭素数１～１０の炭化水素基であり、ｍは、０～９の整数であり、ｎは、１～３の整数である。ｍが２以上の場合、それぞれのR^{s1}は同一であっても異なっていてもよい。ｎが２以上の場合、それぞれのアセタール基は同一であってもよいし、異なっていてもよい。）

式（Ｓ－１）におけるR^{s1}、Ａｒ、ｍおよびｎは、それぞれ、式（Ｓ）におけるR^{s1}、Ａｒ、ｍおよびｎと同義であり、好ましい範囲も同様である。

[0022] 本実施形態の製造方法で得られる芳香環を含むアミンは、下記式（Ｓ１－

１）で表されることがより好ましい。

[化16]

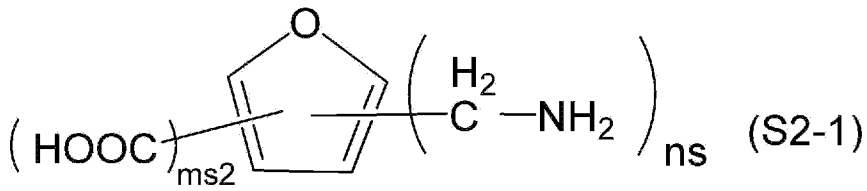


（式（Ｓ１－１）中、Ｘはヘテロ原子であり、R^{s1}は、－ＣＯＯＨまたは炭素数１～１０の炭化水素基である。ｍｓは、０～２の整数であり、ｎｓは、１または２である。ｍｓが２のとき、それぞれのR^{s1}は同一であっても異なっていてもよい。）

式（Ｓ１－１）におけるＸ、R^{s1}、ｍｓおよびｎｓは、それぞれ、式（Ｓ１）におけるＸ、R^{s1}、ｍｓおよびｎｓと同義であり、好ましい範囲も同様である。

[0023] 式（Ｓ１－１）は、式（Ｓ２－１）で表されることが好ましい。

[化17]

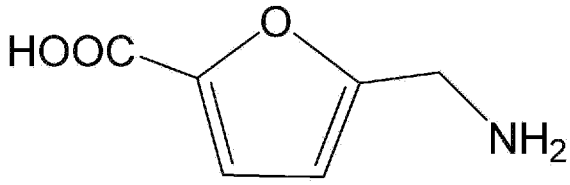


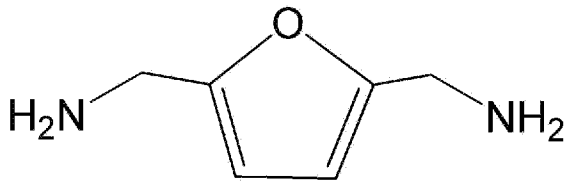
（式（Ｓ２－１）中、ｍｓ２は、０または１であり、ｎｓは、１または２である。）

式（Ｓ２－１）におけるｍｓ２およびｎｓは、それぞれ、式（Ｓ２）におけるｍｓ２およびｎｓと同義であり、好ましい範囲も同様である。

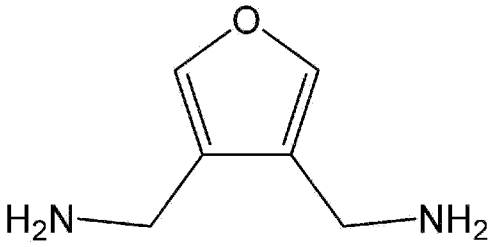
[0024] 本実施形態の製造方法で製造されるアミンの好ましい例は以下の通りである。本発明で製造されるアミンがこれらに限定されるものでないことは言うまでもない。

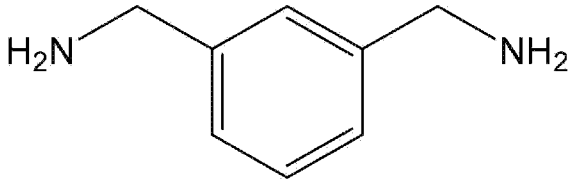
[化18]

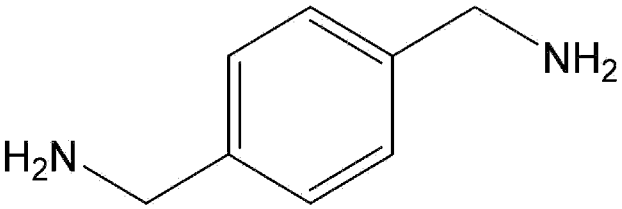


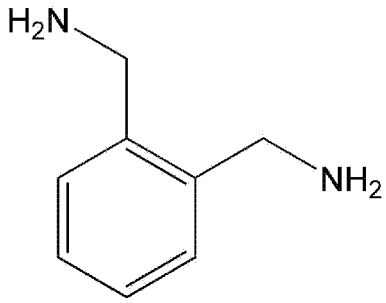


[化19]

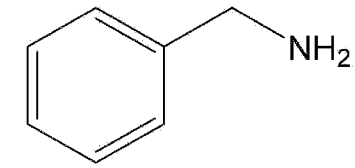


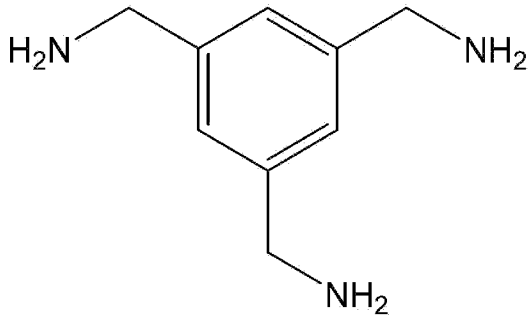


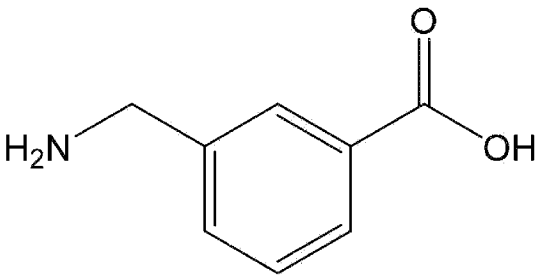


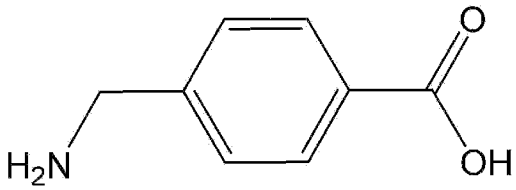


[化20]

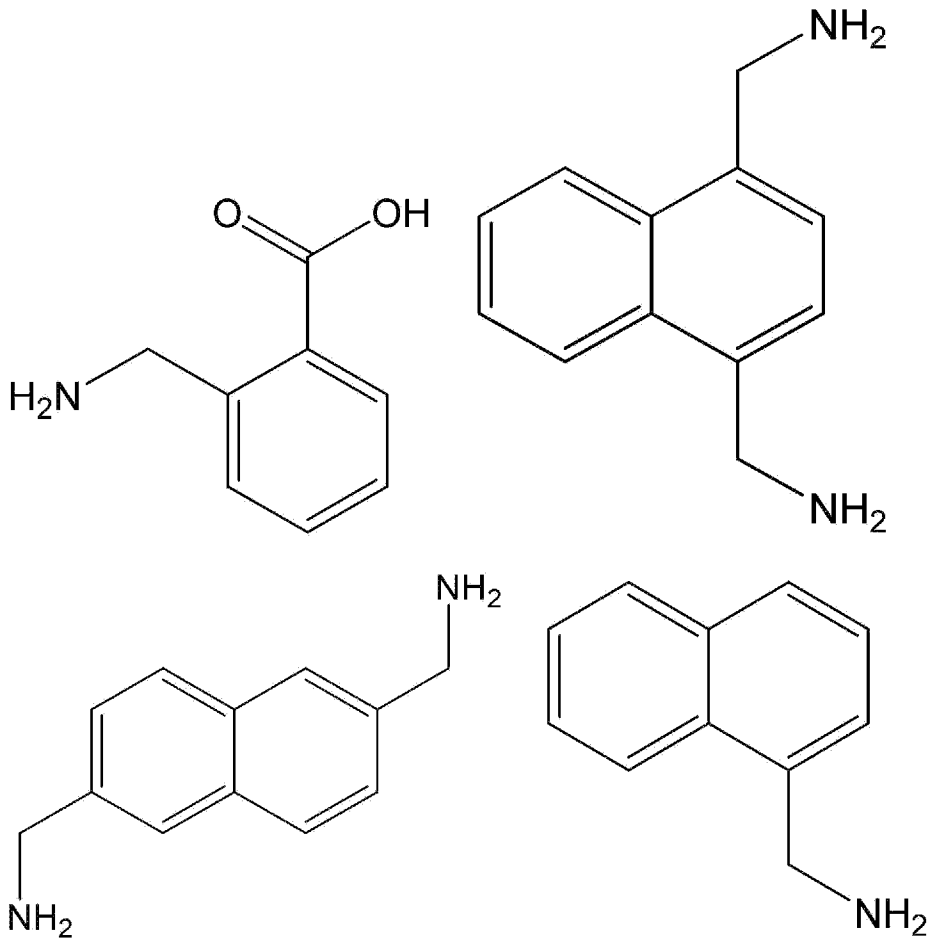




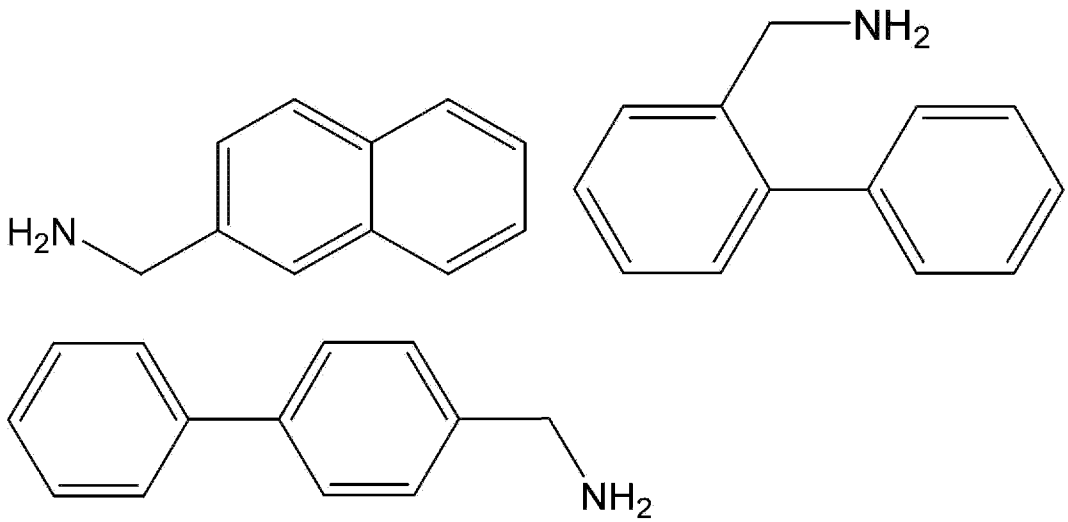




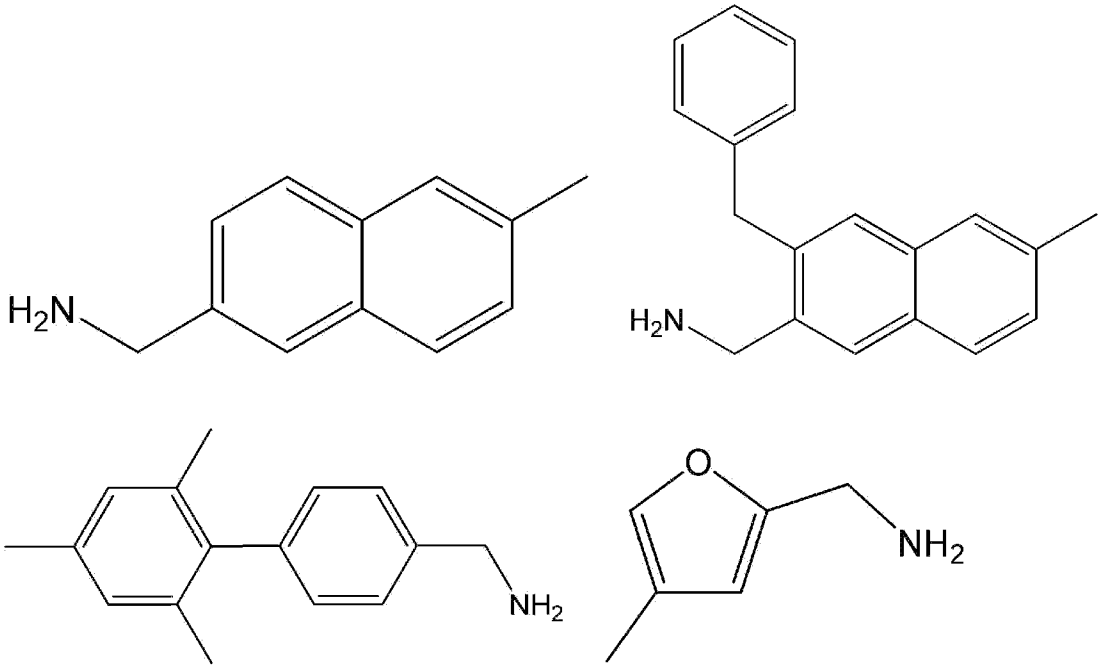
[化21]



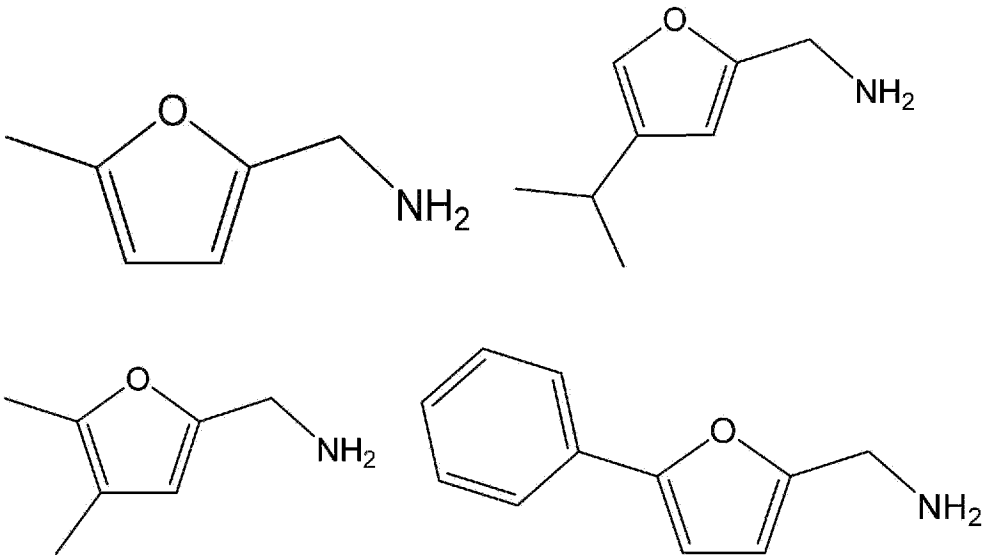
[化22]



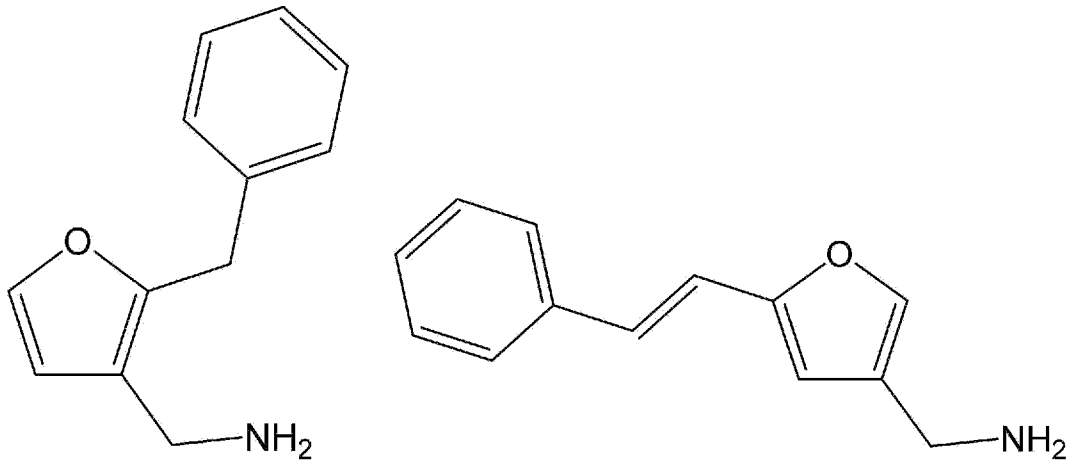
[化23]



[化24]



[化25]



[0025] 本実施形態では、芳香環を含むアセタール化合物に、水素源と窒素源を供給して、アセタール基のアミノ化反応を進行させる。

水素源と窒素源は同時に供給してもよいし、水素源を先に供給してもよいし、窒素源を先に供給してもよい。

[0026] 水素源としては、芳香環を含むアセタール化合物を還元できる水素源を供給可能であれば特に定めるものではないが、水素であることが好ましい。本実施形態の製造方法は、水素による加圧下で行われることが好ましい。水素による圧力は、１ｂａｒ以上であることが好ましく、また、１０ｂａｒ以下であることが好ましい。

[0027] また、窒素源としては、特に定めるものではないが、アンモニアおよび／またはアンモニウム塩を含むことが好ましく、アンモニウム塩を含むことがより好ましい。

前記アンモニウム塩は、有機酸および無機酸をアンモニアで中和した塩を用いることができる。有機酸のアンモニウム塩としては、炭酸アンモニウム、ギ酸アンモニウム、酢酸アンモニウム、プロピオン酸アンモニウム、酪酸アンモニウム、イソ酪酸アンモニウム、シュウ酸アンモニウム、コハク酸アンモニウム、アジピン酸アンモニウム、安息香酸アンモニウム、フタル酸二アンモニウム等が、無機酸のアンモニウム塩としては、リン酸アンモニウム、リン酸一アンモニウム、リン酸二アンモニウム、ホウ酸アンモニウム、五

ホウ酸アンモニウム、四ホウ酸アンモニウム等が挙げられる。これらのなかでも有機酸のアンモニウム塩が好ましく、炭酸アンモニウム、ギ酸アンモニウム、酢酸アンモニウム、プロピオン酸アンモニウム、および、酪酸アンモニウムからなる群から選択される少なくとも１種を含むことがより好ましく、酢酸アンモニウムを含むことがさらに好ましい。

[0028] 本実施形態の製造方法においては、窒素源の量が原料（芳香環を含むアセタール化合物に含まれるアセタール基）１モルに対し、１モル以上であることが好ましく、４モル以上であってもよい。また、前記窒素源量は、原料（芳香環を含むアセタール化合物に含まれるアセタール基）１モルに対し、５０モル以下であることが好ましく、４０モル以下であってもよく、３０モル以下であってもよく、２０モル以下であってもよく、１５モル以下であってもよい。

本実施形態の製造方法においては、窒素源を１種のみ用いてもよいし、２種以上用いてもよい。２種以上用いる場合、合計量が上記範囲となることが好ましい。

[0029] 本実施形態においては、アミノ化反応を金属触媒の存在下で行うことが好ましい。金属触媒を用いることにより、水素による還元を効果的に進行させることができる。金属触媒としては、水素による還元に用いられる金属触媒を広く用いることができ、その種類等特に定めるものではない。

金属触媒は、金属ニッケル、金属コバルト、ニッケル化合物、コバルト化合物が好ましく、金属ニッケル、金属コバルト、リン化ニッケル、リン化コバルトがより好ましい。これらの中でも、リン化コバルトが好ましく、リン化コバルトの粒子がより好ましい。リン化コバルトの詳細は、特開２０２１－０１３９２３号公報の記載を参酌でき、この内容は本明細書に組み込まれる。

本実施形態の製造方法における金属触媒の量は、金属触媒を用いる場合、原料（芳香環を含むアセタール化合物に含まれるアセタール基）１モルに対し、０．０１モル以上であることが好ましく、０．０５モル以上であっても

よく、０．０８モル以上であってもよい。また、前記触媒は、原料（芳香環を含むアセタール化合物に含まれるアセタール基）１モルに対し、１０モル以下であってもよく、５モル以下であってもよく、３モル以下であってもよく、０．４モル以下であってもよく、０．２モル以下であってもよい。

本実施形態の製造方法においては、金属触媒を１種のみ用いてもよいし、２種以上用いてもよい。２種以上用いる場合、合計量が上記範囲となることが好ましい。

[0030] 本実施形態においては、前記アミノ化反応を溶媒の存在下で行うことが好ましい。

本実施形態で用いる溶媒は、Ａ－（ＯＨ）$_m$で表される化合物（ただし、Ａは炭素数１～１０の炭化水素基であり、ｍは１または２である）を含むことが好ましい。このような溶媒を用いることにより、アミノ化反応を早く進行させることができる。

また、本実施形態で用いる溶媒は、水を含むことが好ましい。溶媒が水を含むことにより、反応速度が向上する効果が得られる。

一方、本実施形態においては、アミノ化反応の反応系に水を供給しないことも好ましい。この場合、空気中などの水分により反応を進行させることもできる。

[0031] Ａ－（ＯＨ）$_m$で表される化合物において、Ａは炭素数１～１０の炭化水素基であることが好ましく、炭素数１～５の炭化水素基であることがより好ましく、炭素数１～３の炭化水素基であることがさらに好ましい。また、炭化水素基はアルキル基であることが好ましい。

本実施形態においては、ｍが１である場合、Ａはメチル基、エチル基であることが好ましく、メチル基であることがさらに好ましい。

本実施形態においては、ｍが２である場合、Ａは、エチレン基、プロピレン基、ブチレン基であることが好ましい。

Ａ－（ＯＨ）$_m$で表される化合物において、ｍは、１であることが好ましい。

[0032] Ａ－（ＯＨ）$_m$で表される化合物としては、具体的には、メタノール、エタノール、ｎ－プロパノール、イソプロパノール、ｎ－ブタノール、ｓｅｃ－ブタノール、イソブタノール、ｔｅｒｔ－ブタノール、３－ペンタノール、２－メチル－１－ブタノール、３－メチル－１－ブタノール、２－メチル－２－ブタノール、３－メチル－２－ブタノール、ネオペンチルアルコール等のアルキルモノアルコール、エチレングリコール、１，３－プロパンジオール、１，４－ブタンジオール等のアルキレンジオールが例示され、アルキルモノアルコールが好ましく、メタノール、エタノールがより好ましく、メタノールがさらに好ましい。

[0033] 本実施形態の製造方法における溶媒の第一の実施形態は、前記溶媒におけるＡ－（ＯＨ）$_m$で表される化合物と水の体積比率が、前記Ａ－（ＯＨ）$_m$で表される化合物１に対し、水が０以上１未満であることである。このような構成とすることにより、副生成物の生成をより効果的に抑制できる。溶媒の第一の実施形態においては、水とＡ－（ＯＨ）$_m$で表される化合物の体積比率が、前記Ａ－（ＯＨ）$_m$で表される化合物１に対し、水が０．１以上であってもよく、０．３以上であってもよく、また、０．９以下であることが好ましく、０．７以下であることがより好ましい。

本実施形態の製造方法における溶媒の第二の実施形態は、前記Ａ－（ＯＨ）$_m$で表される化合物と水の体積比率が、前記Ａ－（ＯＨ）$_m$で表される化合物１に対し、水が０超１未満であることである。溶媒の第二の実施形態においては、水とＡ－（ＯＨ）$_m$で表される化合物の体積比率が、前記Ａ－（ＯＨ）$_m$で表される化合物１に対し、水が０．１以上であってもよく、０．３以上であってもよく、また、０．９以下であることが好ましく、０．７以下であることがより好ましい。溶媒の第二の実施形態を採用することにより、副生成物の生成の抑制と早いアミノ化反応の進行について特にバランスよく向上させることができる。 本実施形態の製造方法においては、Ａ－（ＯＨ）$_m$で表される化合物を１種のみ用いてもよいし、２種以上用いてもよい。２種以上用いる場合、合計量が上記範囲となることが好ましい。

[0034] 本実施形態で用いる溶媒は、Ａ－（ＯＨ）$_m$で表される化合物および水の総量（ただし、Ａ－（ＯＨ）$_m$で表される化合物および水の両方を含むことを必須とするものではない）が、溶媒の９０体積％以上を占めることが好ましく、９５体積％以上を占めることがより好ましく、９９体積％以上を占めることがさらに好ましい。

[0035] 本実施形態の製造方法におけるアミノ化反応の反応温度は、５０℃以上であることが好ましく、９０℃以上であることがより好ましく、９５℃以上であることがさらに好ましく、１００℃以上であることが一層好ましく、１０５℃以上であることがより一層好ましい。また、前記アミノ化反応の反応温度は、２００℃以下であることが好ましく、１５０℃以下であることがより好ましく、１４０℃以下であることがさらに好ましく、１３０℃以下であることが一層好ましく、１２５℃以下であることがより一層好ましい。

本実施形態の製造方法においては、反応温度は最初の昇温時と最後の降温時以外は同じ温度（ただし、±５℃の変動は誤差とする）であってもよいし、２段階以上の反応で反応させてもよい。本実施形態では、反応温度は最初の昇温時と最後の降温時以外は同じ温度（ただし、±５℃の変動は誤差とする）であることが好ましい。

[0036] 本実施形態の製造方法におけるアミノ化反応の反応時間は、１分以上であることが好ましく、３０分以上であってもよく、１時間以上であってもよく、２時間以上であってもよい。また、前記アミノ化反応の反応時間は、５０時間以下であってもよく、３０時間以下であってもよく、２０時間以下であってもよく、９時間以下であってもよい。

[0037] 反応後における反応混合物と触媒との分離は、沈降、遠心分離、濾過等の一般的な方法により行うことができる。触媒の分離は、使用する触媒に応じ、発火することを防ぐため、適宜、窒素やアルゴン等の不活性ガス雰囲気下で行うことが好ましい。また、反応混合物は、得られた反応溶液を必要に応じて濃縮した後、残渣をそのまま原材料や中間体として使用してもよく、反応混合物を適宜後処理して精製してもよい。後処理の具体的な方法としては

、抽出、蒸留、クロマグラフィー等の公知の精製方法を挙げることができる。これらの精製方法は、２種以上を組み合わせて行ってもよい。

[0038] 本実施形態の製造方法においては、芳香環を含むアセタール化合物の原料転化率が高ければ高いほどよく、３５％以上であることが好ましく、５０％以上であることがより好ましく、８０％以上であることがさらに好ましく、９０％以上であることが一層好ましい。上限は１００モル％が理想であるが、９９．９９％以下であっても要求性能を満たすものである。

本実施形態の製造方法においては、芳香環を含むアミン化合物の選択率が高ければ高いほどよく、３０％以上であることが好ましく、５０％以上であることがより好ましく、７０％以上であることがさらに好ましく、８０％以上であることが一層好ましい。上限は１００モル％が理想であるが、９９％以下であっても要求性能を満たすものである。

前記原料添加率および選択率は、後述する実施例の記載に従って測定される。

実施例

[0039] 以下に実施例を挙げて本発明をさらに具体的に説明する。以下の実施例に示す材料、使用量、割合、処理内容、処理手順等は、本発明の趣旨を逸脱しない限り、適宜、変更することができる。従って、本発明の範囲は以下に示す具体例に限定されるものではない。

実施例で用いた測定機器等が廃番等により入手困難な場合、他の同等の性能を有する機器を用いて測定することができる。

[0040] リン化コバルト触媒の合成例

塩化コバルト（$CoCl_2$）（１．０ｍｍｏｌ）、ヘキサデシルアミン（１０ｍｍｏｌ）、トリフェニルホスファイト（１０ｍｍｏｌ）、１－オクタデセン（１０．０ｍＬ）をシュレンクフラスコに加えて撹拌した。混合液をアルゴンフロー下で１５０℃、１時間加熱した。続いて、温度を２０分間で溶媒沸点（約２９０℃）まで上昇させ、その後２時間維持した後、２００℃まで冷却し、水浴で急速に室温まで冷却し黒色生成物を得た。得られた黒色生

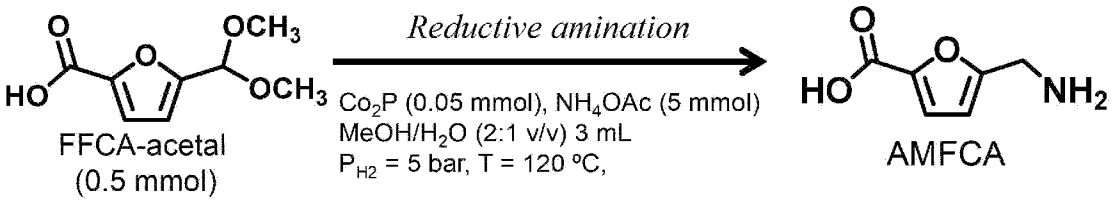
成物をアセトンで洗浄し、沈殿させて回収し、さらにクロロホルムとアセトンを用いて洗浄を行い、大気中で乾燥させてリン化コバルト触媒を得た。

[0041] 実施例１

下記スキームに従ってアミノ化した。具体的には、オートクレーブに、下記原料（ＦＦＣＡ－ａｃｅｔａｌ））０．５ｍｍｏｌ、溶媒３ｍＬ、上記で得られたリン化コバルト触媒０．０５ｍｍｏｌ、窒素源（酢酸アンモニウム塩）５ｍｍｏｌを仕込み、水素圧５ｂａｒ、反応温度１２０℃にて、１．５時間反応させた。

溶媒は、水とメタノール（ＭｅＯＨ）を、体積比率で１：２となるように用いた。

[化26]



[0042] 上記スキームにおいて、ＮＨ$_4$ＯＡｃは酢酸アンモニウムを示している。

転化率は、ＨＰＬＣ（High Performance Liquid Chromatography）測定により原料を定量し、転化率を算出した。

転化率の単位は％で示した。結果を表１に示す。

[0043] 生成物は、反応液のＨＰＬＣ測定を行い、原料、生成物の同定ならびに定量を行った。

生成物中のＡＭＦＣＡの選択率を計算で求めた。選択率とは、生成物の総モル数に対するＡＭＦＣＡのモル数の割合（単位％）を意味する。結果を表１に示す。

[0044] 実施例２、３、参考例１、２

実施例１において、表１に示す通り変更し、他は同様に行った。表１において、ＦＦＣＡは５－ホルミル－２－フランカルボン酸を示している。

[0045]

[表1]

	実施例1	実施例2	実施例3	参考例1	参考例2
原料	FFCA-acetal	FFCA-acetal	FFCA-acetal	FFCA	FFCA
原料（mmol）	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
触媒量(mmol)	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
溶媒	H_2O/MeOH	MeOH	H_2O	H_2O/MeOH	MeOH
溶媒比(vol/vol)	1/2			1/2	
N源	NH_4OAc	NH_3	NH_4OAc	NH_4OAc	NH_3
N源量（mmol）	5	5	5	5	5
H_2圧（bar）	5	5	5	5	5
反応温度（℃）	120	120	120	120	120
反応時間（hr）	1	3	10	1	3
原料転化率	94.7	44.8	>99.9	31.0	100
AMFCA選択率	88.1	100.0	73.4	81.7	20.0

請求の範囲

[請求項1] 芳香環を含むアセタール化合物に、水素源と窒素源を供給して、アミノ化反応を進行させることを含む、芳香環を含むアミンの製造方法。

[請求項2] 前記水素源が水素である、請求項１に記載の製造方法。

[請求項3] 前記アミノ化反応を金属触媒の存在下で行う、請求項１または２に記載の製造方法。

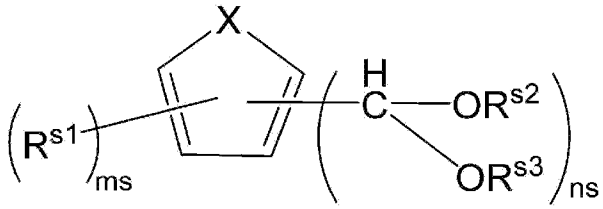
[請求項4] 前記芳香環を含むアセタール化合物が、芳香族ヘテロ環を含む、請求項１～３のいずれか１項に記載の製造方法。

[請求項5] 前記芳香環を含むアセタール化合物が、フラン環を含む、請求項１～３のいずれか１項に記載の製造方法。

[請求項6] 前記芳香環を含むアセタール化合物が、一分子中にアセタール基を１～３つ含む、請求項１～５のいずれか１項に記載の製造方法。

[請求項7] 前記芳香環を含むアセタール化合物が、下記式（Ｓ１）で表される、請求項１～３のいずれか１項に記載の製造方法。

[化1]

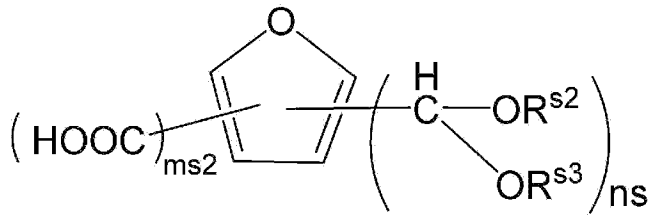


(S1)

（式（Ｓ１）中、Ｘはヘテロ原子であり、R^{s1}は、－ＣＯＯＨまたは炭素数１～１０の炭化水素基であり、R^{s2}およびR^{s3}は、それぞれ独立に、炭素数１～１０の炭化水素基であり、R^{s2}およびR^{s3}は、互いに結合して環を形成していてもよい。ｍｓは、０～２の整数であり、ｎｓは、１または２である。ｍｓが２のとき、それぞれのR^{s1}は同一であっても異なっていてもよい。ｎｓが２のとき、それぞれのアセタール基は同一であってもよいし、異なっていてもよい。）

[請求項8] 前記芳香環を含むアセタール化合物が、下記式（Ｓ２）で表される、請求項１～３のいずれか１項に記載の製造方法。

[化2]



(S2)

（式（Ｓ２）中、Ｒ^{s2}およびＲ^{s3}は、それぞれ独立に、炭素数１～１０の炭化水素基であり、Ｒ^{s2}およびＲ^{s3}は、互いに結合して環を形成していてもよい。ｍｓ２は、０または１であり、ｎｓは、１または２である。ｎｓが２のとき、それぞれのアセタール基は同一であってもよいし、異なっていてもよい。）

[請求項9] 前記窒素源は、アンモニアおよび／またはアンモニウム塩を含む、請求項１～８のいずれか１項に記載の製造方法。

[請求項10] 前記窒素源は、有機酸のアンモニウム塩を含む、請求項１～８のいずれか１項に記載の製造方法。

[請求項11] 前記アミノ化反応を溶媒の存在下で行う、請求項１～１０のいずれか１項に記載の製造方法。

[請求項12] 前記溶媒が、Ａ－（ＯＨ）$_m$で表される化合物（ただし、Ａは炭素数１～１０の炭化水素基であり、ｍは１または２である）を含む、請求項１１に記載の製造方法。

[請求項13] 前記溶媒におけるＡ－（ＯＨ）$_m$で表される化合物と水の体積比率が、前記Ａ－（ＯＨ）$_m$で表される化合物１に対し、水が０以上１未満である、請求項１２に記載の製造方法。

[請求項14] 前記Ａ－（ＯＨ）$_m$で表される化合物と水の体積比率が、前記Ａ－（ＯＨ）$_m$で表される化合物１に対し、水が０超１未満である、請求項１２に記載の製造方法。

[請求項15] 前記Ａ－（ＯＨ）$_m$で表される化合物がメタノールを含む、請求項１２～１４のいずれか１項に記載の製造方法。

[請求項16] 前記溶媒が、水を含む、請求項１１～１５のいずれか１項に記載の製

造方法。

[請求項17] 前記アミノ化反応の反応系に水を供給しない、請求項１～１３および１５のいずれか１項に記載の製造方法。

[請求項18] 前記芳香環を含むアセタール化合物を反応系に投入することを含む、請求項１～１７のいずれか１項に記載の製造方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2022/040658

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 307/68(2006.01)i
FI: C07D307/68

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D307/68

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Published examined utility model applications of Japan 1922-1996
Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2022
Registered utility model specifications of Japan 1996-2022
Published registered utility model applications of Japan 1994-2022

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII); CAplus/REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2008/114506 A1 (DAIICHI SANKYO CO., LTD.) 25 September 2008 (2008-09-25) claim 1, paragraph [0038]	1-3, 6, 9, 11-16, 18
Y	paragraphs [0004]-[0011], [0046]	1-12, 15, 18
A	entire text	17
Y	CN 112020490 A (RHODIA OPERATIONS) 01 December 2020 (2020-12-01) example 1, table 3	1-9, 11, 18
A	entire text	10, 12-17
Y	ABELL, A. D. et al. Synthesis of 1,2-Disubtituted pyrroles: A cis peptide bond surrogate. Tetrahedron Letters. 1992, vol. 33, no. 39, pp. 5831, 5832 p. 5832, process v	1, 4, 6-7, 9-12, 15, 18
A	entire text	2-3, 8, 13-14, 16-17
A	JP 58-128356 A (UBE KOSAN KK) 30 July 1983 (1983-07-30) reference example	1-18

☑ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☑ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
04 January 2023	**17 January 2023**
Name and mailing address of the ISA/JP **Japan Patent Office (ISA/JP)** **3-4-3 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915** **Japan**	Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2022/040658

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	NAKAMOTO, K. et al. Synthesis and evaluation of novel antifungal agents-quinoline and pyridine amide derivatives. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. 2010, vol. 20, pp. 4624-4626 entire text	1-18

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/JP2022/040658

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
WO 2008/114506 A1	25 September 2008	(Family: none)	
CN 112020490 A	01 December 2020	WO 2019/174221 A1	
JP 58-128356 A	30 July 1983	(Family: none)	

国際調査報告

国際出願番号
PCT/JP2022/040658

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

C07D 307/68(2006.01)i
FI: C07D307/68

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（ＩＰＣ））

C07D307/68

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	１９２２－１９９６年
日本国公開実用新案公報	１９７１－２０２２年
日本国実用新案登録公報	１９９６－２０２２年
日本国登録実用新案公報	１９９４－２０２２年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII); CAplus/REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー*	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求項の番号
X	WO 2008/114506 A1 (第一三共株式会社) 25.09.2008 (2008-09-25) 請求項１、［００３８］	1-3,6,9,11-16,18
Y	［０００４］－［００１１］、［００４６］	1-12,15,18
A	全文	17
Y	CN 112020490 A (RHODIA OPERATIONS) 01.12.2020 (2020-12-01) 実施例１、表３	1-9,11,18
A	全文	10,12-17
Y	ABELL, A. D. et al ., Synthesis of 1,2-Disubstituted pyrroles: A cis peptide bond surrogate, Tetrahedron Letters, 1992, Vol.33, No.39, p.5831-5832 第５８３２頁の工程ｖ	1,4,6-7,9-12,15,18
A	全文	2-3,8,13-14,16-17
A	JP 58-128356 A (宇部興産株式会社) 30.07.1983 (1983-07-30) 参考例	1-18

☑ Ｃ欄の続きにも文献が列挙されている。

☑ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー
“A” 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
“E” 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
“L” 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
“O” 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
“P” 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献
“T” 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
“X” 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
“Y” 特に関連のある文献であって、当該文献と他の１以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
“&” 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日
04.01.2023	17.01.2023

名称及びあて先
日本国特許庁(ISA/JP)
〒100-8915
日本国
東京都千代田区霞が関三丁目４番３号

権限のある職員（特許庁審査官）
井上　明子 4P 3230

電話番号 03-3581-1101 内線 3480

C.　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー*	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求項の番号
A	NAKAMOTO, K. et al., Synthesis and evalutation of novel antifungal agents-quinoline and pyridine amide derivatives, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2010, Vol.20, p.4624-4626 全文	1-18

国際調査報告
パテントファミリーに関する情報

国際出願番号
PCT/JP2022/040658

引用文献	公表日	パテントファミリー文献	公表日
WO 2008/114506 A1	25.09.2008	（ファミリーなし）	
CN 112020490 A	01.12.2020	WO 2019/174221 A1	
JP 58-128356 A	30.07.1983	（ファミリーなし）	