

(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
2013 年 8 月 15 日(15.08.2013)



(10) 国際公開番号

WO 2013/118751 A1

- (51) 国際特許分類:
C07C 231/02 (2006.01) C07C 235/80 (2006.01)
C07B 61/00 (2006.01) C07C 253/30 (2006.01)
C07C 233/09 (2006.01) C07C 255/19 (2006.01)
C07C 233/58 (2006.01) C07D 295/18 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2013/052684
- (22) 国際出願日: 2013 年 2 月 6 日(06.02.2013)
- (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 2012-027008 2012 年 2 月 10 日(10.02.2012) JP
- (71) 出願人: 住友化学株式会社(SUMITOMO CHEMICAL COMPANY, LIMITED) [JP/JP]; 〒1048260 東京都中央区新川二丁目 2 番 1 号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者: 田辺 陽(TANABE, Yoo); 〒6691337 兵庫県三田市学園 2-1 関西学院大学理工学部化学科内 Hyogo (JP). 林 皓太(HAYASHI, Kouta); 〒6691337 兵庫県三田市学園 2-1 関西学院大学理工学部化学科内 Hyogo (JP). 三木 佑也(MIKI, Yuya); 〒6691337 兵庫県三田市学園 2-1 関西学院大学理工学部化学科内 Hyogo (JP). 田中 章裕(TANAKA, Akihiro); 〒6691337 兵庫県三田市学園 2-1 関西学院大学理工学部化学科内 Hyogo (JP).
- (74) 代理人: 特許業務法人三枝国際特許事務所(SAE-GUSA & PARTNERS); 〒5410045 大阪府大阪市中央区道修町 1-7-1 北浜 T N K ビル Osaka (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, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, 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, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, 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, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

(54) Title: CATALYTIC AMIDATION REACTION OF ESTER AND AMINE

(54) 発明の名称: エステルとアミンとの触媒的アミド化反応

(57) Abstract: An amide compound can be produced efficiently by reacting a carboxylic acid ester compound and a primary or secondary monoamine compound in the presence of a catalyst obtained by bonding at least one alkoxy group to a metal or semimetal atom.

(57) 要約: 金属又は半金属原子に少なくとも 1 個のアルコキシ基が結合してなる触媒の存在下、カルボン酸エステル化合物及び第 1 級又は第 2 級モノアミン化合物を反応させることにより、アミド化合物を効率的に製造することができる。



WO 2013/118751 A1

明 細 書

発明の名称： エステルとアミンとの触媒的アミド化反応

技術分野

[0001] 本発明はカルボン酸アミド化合物の製造方法に関する。

背景技術

[0002] カルボン酸アミド化合物（以下、アミド化合物と表記する）は、多くの機能性有機化合物（高分子化合物、医薬、農薬等）又はその原料として有用である。このアミド化合物の製造方法としてこれまでに多くの報告例があるが、工業的スケールで効率よくアミド化合物を製造し得る方法は必ずしも多くない。

[0003] アミド化合物の製造方法として、カルボン酸エステルと第１級又は第２級アミン化合物の縮合反応を経てアミド化合物を製造する方法が種々報告されている。

[0004] 例えば、非特許文献１には、カルボン酸エステルと第１級アミンを、DMF中、１３５℃でマイクロ波処理することによりアミド化合物を製造する方法が報告されている。しかし、工業的に大スケールで製造するには使用困難なマイクロ波を用いており、その反応収率も低いため、満足いく方法ではない。

先行技術文献

非特許文献

[0005] 非特許文献１：Organic Letters, 13(11), 2884-2887 (2011)

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0006] 本発明は、カルボン酸エステル化合物と第１級又は第２級モノアミン化合物から、効率的にアミド化合物を製造する方法を提供することを課題とする。

課題を解決するための手段

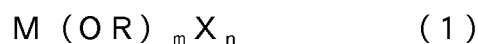
[0007] 本発明者等は、上記の課題を解決すべく鋭意検討した結果、金属又は半金属原子に少なくとも1つのアルコキシ基が結合してなる触媒の存在下、カルボン酸エステル化合物及び第1級又は第2級モノアミン化合物を反応させることにより、効率的にアミド化合物を製造できることを見出した。かかる知見に基づき、更に検討を重ねた結果本発明を完成するに至った。

[0008] 即ち、本発明は以下の製造方法を提供する。

[項1] 金属又は半金属原子に少なくとも1個のアルコキシ基が結合してなる触媒の存在下、カルボン酸エステル化合物及び第1級又は第2級モノアミン化合物を反応させることを特徴とするアミド化合物の製造方法。

[項2] 前記触媒を構成する金属又は半金属原子がTi、Zr、Al、B又はMgである項1に記載の製造方法。

[項3] 前記触媒が、一般式(1)：



(式中、MはTi、Zr、Al、B又はMgであり、Rはアルキル基であり、Xはハロゲン原子であり、m及びnはそれぞれ0～3の整数であり、MがTi又はZrのとき、 $m+n=4$ かつ $m \geq 1$ であり、MがAl又はBのとき、 $m+n=3$ かつ $m \geq 1$ であり、MがMgのとき、 $m+n=2$ かつ $m \geq 1$ である。)

で表される化合物である項1又は2に記載の製造方法。

[項4] さらにモレキュラーシーブの存在下に反応させる項1～3のいずれか1項に記載の製造方法。

[項5] 前記触媒が、一般式(1)において、MがTi又はZrである化合物である項3又は4に記載の製造方法。

[項6] 前記触媒が、一般式(1)において、MがAl又はBである化合物である項3又は4に記載の製造方法。

[項7] 前記触媒が、一般式(1)において、MがMgである化合物である項3又は4に記載の製造方法。

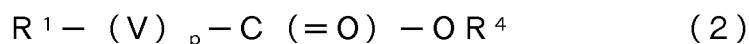
[項8] 前記第1級又は第2級モノアミン化合物1モルに対し、前記触媒

を 0.05～0.3 モル使用する項 1～7 のいずれか 1 項に記載の製造方法。

〔項 9〕 前記カルボン酸エステル化合物及び第 1 級又は第 2 級モノアミン化合物の反応を、芳香族炭化水素系溶媒又はハロゲン置換芳香族炭化水素系溶媒中で行う項 1～8 のいずれか 1 項に記載の製造方法。

〔項 10〕 前記カルボン酸エステル化合物が、モノカルボン酸エステル化合物である項 1～9 のいずれか 1 項に記載の製造方法。

〔項 11〕 前記カルボン酸エステル化合物が、一般式 (2) :



(式中、 R^1 は、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、ハロ低級アルキル基、ハロ低級アルケニル基、ハロ低級アルキニル基、環式炭化水素基又はヘテロ環式基であり、このうち当該環式炭化水素基及びヘテロ環式基はそれぞれ、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、ハロ低級アルキル基、ハロ低級アルケニル基、ハロ低級アルキニル基、及び低級アルキレンジオキシ基からなる群より選ばれる少なくとも 1 個の基で置換されていてもよく、 V は、アルキレン基又はアルケニレン基であり、これらの基はそれぞれ、ハロゲン原子、オキソ基、水酸基、シアノ基、ビニル基、エチニル基及びアルコキシ基からなる群より選ばれる少なくとも 1 個の基で置換されていてもよく、 p は 0 又は 1 であり、 R^4 は低級アルキル基である。)

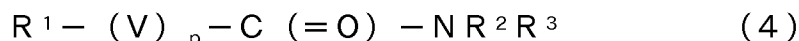
で表される化合物であり、前記第 1 級又は第 2 級モノアミン化合物が、一般式 (3) :



(式中、 R^2 及び R^3 はそれぞれ、水素原子又は式： $-(W)_q-Z$ で表される基であり、 W はアルキレン基であり、 q は 0 又は 1 であり、 Z は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、ハロ低級アルキル基、ハロ低級アルケニル基、ハロ低級アル

ルキニル基、環式炭化水素基又はヘテロ環式基であり、このうち当該環式炭化水素基及びヘテロ環式基はそれぞれ置換基を有していてもよく、或いは、 R^2 及び R^3 は、互いに結合して隣接する窒素原子と共に含窒素ヘテロ環を形成していてもよく、但し、 R^2 及び R^3 が共に水素原子の場合を除く。）

で表される化合物であり、前記アミド化合物が、一般式（４）：

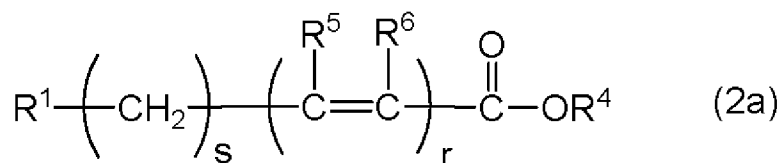


（式中、 R^1 、 V 、 p 、 R^2 及び R^3 は前記に同じ。）

で表される化合物である項１～１０のいずれか１項に記載の製造方法。

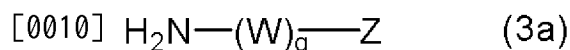
〔項１２〕 前記カルボン酸エステル化合物が、一般式（２ａ）：

[0009]



（式中、 s は０～１０の整数であり、 R^5 及び R^6 は、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、又はＣ１～３アルキル基であり、 r は１、２又は３であり、 r が２又は３の場合、 R^5 及び R^6 のそれぞれは同一又は異なってもよく、 R^1 及び R^4 は前記に同じ。）

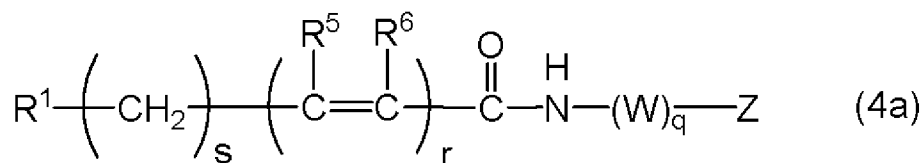
で表される化合物であり、前記第１級又は第２級モノアミン化合物が、一般式（３ａ）：



（式中、 W 、 Z 及び q は前記に同じ。）

で表される化合物であり、一般式（４ａ）：

[0011]



（式中、 R^1 、 R^5 、 R^6 、 r 、 s 、 W 、 Z 及び q は前記に同じ。）

で表される化合物である項１１に記載の製造方法。

発明の効果

[0012] 本発明の製造方法によれば、金属又は半金属原子に少なくとも１個のアル

コキシ基が結合してなる化合物を触媒として用いて、カルボン酸エステル化合物と第 1 級又は第 2 級モノアミン化合物から効率的にアミド化合物を製造することができる。当該触媒に加えてモレキュラーシーブを用いることにより、さらに効率的にアミド化合物を製造することができる。そのため、工業的スケールにおけるアミド化合物の製造方法として有用である。

図面の簡単な説明

[0013] [図1]表 6 に記載されたエントリー 1 (◆)、3 (▲) 及び 4 (■) について、反応時間と収率の関係を表したグラフである。

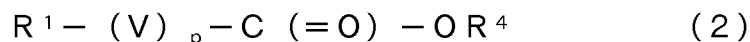
発明を実施するための形態

[0014] 本発明のアミド化合物の製造方法は、金属又は半金属原子に少なくとも 1 個のアルコキシ基が結合してなる触媒の存在下、必要に応じ溶媒の存在下、カルボン酸エステル化合物及び第 1 級又は第 2 級モノアミン化合物を反応させることを特徴とする。本発明の製造方法は、多様な原料を用いて効率的にアミド化合物を製造することができる汎用性の高い方法である。

[カルボン酸エステル化合物]

本発明で用いるカルボン酸エステル化合物は、分子内にカルボン酸エステル基（例えば、カルボン酸低級アルキルエステル基、好ましくはカルボン酸 C 1 ～ 3 アルキルエステル基）を有する化合物であれば特に限定はない。カルボン酸エステル基は、通常、分子内に少なくとも 1 個有していればよく、好ましくは 1 ～ 3 個、より好ましくは 1 個である。

[0015] カルボン酸エステル化合物としては、例えば、一般式 (2) :



(式中、 R^1 は、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、ハロ低級アルキル基、ハロ低級アルケニル基、ハロ低級アルキニル基、環状炭化水素基又はヘテロ環式基であり、このうち当該環状炭化水素基及びヘテロ環式基はそれぞれ、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、ハロ低級アルキル基、ハロ低級アルケニル基、ハロ低級アルキニル

基、及び低級アルキレンジオキシ基からなる群より選ばれる少なくとも1個の基で置換されていてもよく、Vは、アルキレン基又はアルケニレン基であり、これらの基はそれぞれ、ハロゲン原子、オキソ基、水酸基、シアノ基、ビニル基、エチニル基及びアルコキシ基からなる群より選ばれる少なくとも1個の基で置換されていてもよく、pは0又は1であり、R⁴は低級アルキル基である。)

で表される化合物が挙げられる。

[0016] R¹で示されるハロゲン原子としては、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子等が挙げられる。

[0017] R¹で示される「低級アルキル基」としては、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基等の直鎖又は分岐鎖のC 1～6アルキル基が挙げられる。

[0018] R¹で示される「低級アルコキシ基」としては、例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基等の直鎖又は分岐鎖のC 1～6アルキル基が挙げられる。

[0019] R¹で示される「低級アルケニル基」としては、例えば、ビニル基、1-プロペニル基、1-ブテニル基、1-ペンテニル基、1-ヘキセニル基等の直鎖又は分岐鎖のC 1～6アルケニル基が挙げられる。

[0020] R¹で示される「低級アルキニル基」としては、例えば、エチニル基、1-プロピニル基、1-ブチニル基、1-ペンチニル基、1-ヘキシニル基等の直鎖又は分岐鎖のC 1～6アルキニル基が挙げられる。

[0021] R¹で示される「ハロ低級アルキル基」としては、上記の低級アルキル基において、少なくとも1個の水素原子がハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子等）で置換された基であり、例えば、トリフルオロメチル基、ペンタフルオロエチル基が挙げられる。

[0022] R¹で示される「ハロ低級アルケニル基」としては、上記の低級アルケニル基において、少なくとも1個の水素原子がハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子等）で置換された基であり、例えば、2-フルオロ

ビニル基、2, 2-ジフルオロビニル基、2, 2-ジクロロビニル基、2-フルオロ-1-プロペニル基、2, 3, 3, 3-テトラフルオロ-1-プロペニル基が挙げられる。

[0023] R¹で示される「ハロ低級アルキニル基」としては、上記の低級アルキニル基において、少なくとも1個の水素原子がハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子等）で置換された基であり、例えば、2-フルオロエチニル基、3, 3-ジフルオロ-1-プロピニル基、3, 3, 3-トリフルオロ-1-プロピニル基、4, 4, 4-トリフルオロ-1-ブチニル基、3, 3, 4, 4, 4-ペンタフルオロ-1-ブチニル基が挙げられる。

[0024] R¹で示される「環式炭化水素基」としては、単環式又は二環式の炭化水素基が挙げられ、例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、フェニル基等の3～7員単環式炭化水素基；ナフチル基、テトラリニル基、インデニル基等の9～10員二環式炭化水素基が挙げられる。

[0025] R¹で示される「ヘテロ環式基」としては、単環式又は二環式のヘテロ環式基が挙げられ、例えば、チエニル基、フリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、チアゾリル基、ピリジル基、ピリミジニル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、ピロリル基、オキセタニル基、テトラヒドロフリル基、1, 3-ジオキサニル基、テトラヒドロピラニル基、ピロリジリル基、ピペリジリル基、ピペラジニル基、モルホリニル基等の酸素原子、窒素原子及び硫黄原子から選択される1～4個のヘテロ原子を含む5～6員単環式ヘテロ環式基；ベンゾフリル基、ベンゾチエニル基、インドリル基、イソインドリル基、イミダゾピリジリル基、キノリル基、イソキノリル基、フタラジニル基、ナフチリジニル基、キノキサリニル基、キナゾリニル基、シンノリニル基、テトラヒドロキノリル基、テトラヒドロイソキノリル基、ジヒドロベンゾピラニル基等の酸素原子、窒素原子及び硫黄原子から選択される1～4個のヘテロ原子を含む9～10員二環式ヘテロ環式基が挙げられる。好ましくは、オキセタニル基、テトラヒドロフリル基

、 1, 3-ジオキサニル基、テトラヒドロピラニル基等の酸素原子を 1 又は 2 個含む 5 ～ 6 員単環式ヘテロ環式基が挙げられる。

[0026] 当該環状炭化水素基及びヘテロ環式基はそれぞれ、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、ハロ低級アルキル基、ハロ低級アルケニル基、ハロ低級アルキニル基及び低級アルキレンジオキシ基からなる群より選ばれる少なくとも 1 個（好ましくは 1 ～ 3 個、より好ましくは 1 又は 2 個）の基で置換されていてもよい。

[0027] ここで、ハロゲン原子としては、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子等が挙げられる。

[0028] 低級アルキル基としては、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基等の直鎖又は分岐鎖の C 1 ～ 6 アルキル基が挙げられる。

[0029] 低級アルコキシ基としては、例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基等の直鎖又は分岐鎖の C 1 ～ 6 アルキル基が挙げられる。

[0030] 低級アルケニル基としては、例えば、ビニル基、1-プロペニル基、1-ブテニル基、1-ペンテニル基、1-ヘキセニル基等の直鎖又は分岐鎖の C 1 ～ 6 アルケニル基が挙げられる。

[0031] 低級アルキニル基としては、例えば、エチニル基、1-プロピニル基、1-ブチニル基、1-ペンチニル基、1-ヘキシニル基等の直鎖又は分岐鎖の C 1 ～ 6 アルキニル基が挙げられる。

[0032] ハロ低級アルキル基としては、上記の低級アルキル基において、少なくとも 1 個の水素原子がハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子等）で置換された基であり、例えば、トリフルオロメチル基、ペンタフルオロエチル基が挙げられる。

[0033] ハロ低級アルケニル基としては、上記の低級アルケニル基において、少なくとも 1 個の水素原子がハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子等）で置換された基であり、例えば、2-フルオロビニル基、2, 2

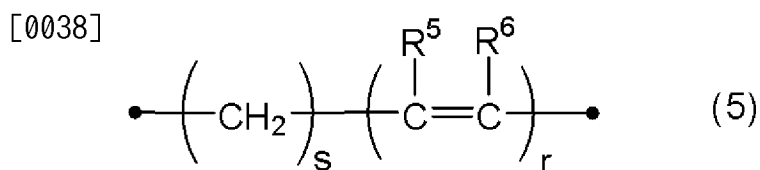
ージフルオロビニル基、2, 2-ジクロロビニル基、2-フルオロ-1-プロペニル基、2, 3, 3, 3-テトラフルオロ-1-プロペニル基が挙げられる。

[0034] ハロ低級アルキニル基としては、上記の低級アルキニル基において、少なくとも1個の水素原子がハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子等）で置換された基であり、例えば、2-フルオロエチニル基、3, 3-ジフルオロ-1-プロピニル基、3, 3, 3-トリフルオロ-1-プロピニル基、4, 4, 4-トリフルオロ-1-ブチニル基、3, 3, 4, 4, 4-ペンタフルオロ-1-ブチニル基が挙げられる。

[0035] 低級アルキレンジオキシ基としては、例えば、メチレンジオキシ基、エチレンジオキシ基等のC 1～3アルキレンジオキシ基が挙げられる。

[0036] Vで示される「アルキレン基」としては、例えば、メチレン基、エチレン基、トリメチレン基、テトラメチレン基、ペンタメチレン基、ヘキサメチレン基等の直鎖又は分岐鎖のC 1～10のアルキレン基が挙げられる。

[0037] Vで示される「アルケニレン基」としては、例えば、少なくとも1個（好ましくは、1～3個）の二重結合を有する直鎖又は分岐鎖のC 2～20のアルケニレン基が挙げられる。好ましくは、例えば、一般式（5）：



[0039] （式中、sは0～10の整数であり、R⁵及びR⁶は、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、又はC 1～3アルキル基であり、rは1、2又は3（好ましくは1又は2）であり、rが2又は3の場合、R⁵及びR⁶のそれぞれは同一又は異なってもよい。）

で表される二価の基が挙げられる。

[0040] 一般式（5）の構造式の左側の「・」印がR¹と結合する位置を表し、構造式の右側の「・」印がカルボニル炭素（C=O）と結合する位置を表す。一般式（5）の構造式において二重結合に由来する幾何異性体（E体又はZ体

) の全てを包含する。

[0041] 一般式 (5) において好ましくは、s は 0 ～ 6 の整数であり、r が 1 又は 2 である。

[0042] R^5 及び R^6 で示される「ハロゲン原子」としては、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子等が挙げられる。

[0043] R^5 及び R^6 で示される「C 1 ～ 3 アルキル基」としては、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基が挙げられる。好ましくはメチル基である。

[0044] V で示される「アルキレン基」又は「アルケニレン基」は、ハロゲン原子、オキソ基、水酸基、シアノ基、ビニル基、エチニル基及びアルコキシ基からなる群より選ばれる少なくとも 1 個（好ましくは 1 ～ 3 個、特に 1 個）の基で置換されていてもよい。

[0045] 上記置換基の「ハロゲン原子」としては、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子等が挙げられる。

[0046] 上記置換基の「アルコキシ基」としては、例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、ペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基等の C 1 ～ 6 アルコキシ基が挙げられる。

[0047] p は 0 又は 1 であり、好ましくは 1 である。

[0048] R^4 で示される低級アルキル基としては、例えば、メチル基、エチル基等の C 1 ～ 3 アルキル基が挙げられる。

[第 1 級又は第 2 級モノアミン化合物]

本発明で用いる第 1 級又は第 2 級モノアミン化合物は、分子内に反応性の窒素原子を 1 個有する第 1 級又は第 2 級アミン化合物であり、かかる化合物であれば特に限定はない。

[0049] 第 1 級又は第 2 級モノアミン化合物としては、例えば、一般式 (3) :



(式中、 R^2 及び R^3 はそれぞれ、水素原子又は式 : $-(W)_q-Z$ で表される基であり、W はアルキレン基であり、q は 0 又は 1 であり、Z は水素原子、

ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、ハロ低級アルキル基、ハロ低級アルケニル基、ハロ低級アルキニル基、環状炭化水素基又はヘテロ環式基であり、このうち当該環式炭化水素基及びヘテロ環式基はそれぞれ置換基を有していてもよく、或いは、 R^2 及び R^3 は、互いに結合して隣接する窒素原子と共に含窒素ヘテロ環を形成していてもよく、但し、 R^2 及び R^3 が共に水素原子の場合を除く。) で表される化合物が挙げられる。

[0050] Wで示される「アルキレン基」としては、例えば、メチレン基、エチレン基、トリメチレン基、メチルメチレン基、ジメチルメチレン基、テトラメチレン基、ペンタメチレン基、ヘキサメチレン基等の直鎖又は分岐鎖のC 1～10アルキレン基（好ましくはC 1～6アルキレン基）が挙げられる。より好ましくはメチレン基である。

[0051] qは0又は1である。

[0052] Zで示される「ハロゲン原子」としては、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子等が挙げられる。

[0053] Zで示される「低級アルキル基」としては、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基等の直鎖又は分岐鎖のC 1～6アルキル基が挙げられる。

[0054] Zで示される「低級アルコキシ基」としては、例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基等の直鎖又は分岐鎖のC 1～6アルキル基が挙げられる。

[0055] Zで示される「低級アルケニル基」としては、例えば、ビニル基、1-プロペニル基、1-ブテニル基、1-ペンテニル基、1-ヘキセニル基等の直鎖又は分岐鎖のC 1～6アルケニル基が挙げられる。

[0056] Zで示される「低級アルキニル基」としては、例えば、エチニル基、1-プロピニル基、1-ブチニル基、1-ペンチニル基、1-ヘキシニル基等の直鎖又は分岐鎖のC 1～6アルキニル基が挙げられる。

[0057] Zで示される「ハロ低級アルキル基」としては、上記の低級アルキル基に

において、少なくとも1個の水素原子がハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子等）で置換された基であり、例えば、トリフルオロメチル基、ペンタフルオロエチル基等が挙げられる。

[0058] Zで示される「ハロ低級アルケニル基」としては、上記の低級アルケニル基において、少なくとも1個の水素原子がハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子等）で置換された基であり、例えば、2-フルオロビニル基、2, 2-ジフルオロビニル基、2, 2-ジクロロビニル基、2-フルオロ-1-プロペニル基、2, 3, 3, 3-テトラフルオロ-1-プロペニル基が挙げられる。

[0059] Zで示される「ハロ低級アルキニル基」としては、上記の低級アルキニル基において、少なくとも1個の水素原子がハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子等）で置換された基であり、例えば、2-フルオロエチニル基、3, 3-ジフルオロ-1-プロピニル基、3, 3, 3-トリフルオロ-1-プロピニル基、4, 4, 4-トリフルオロ-1-ブチニル基、3, 3, 4, 4, 4-ペンタフルオロ-1-ブチニル基が挙げられる。

[0060] Zで示される「環式炭化水素基」としては、単環式又は二環式の炭化水素基が挙げられ、例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、フェニル基等の3～7員単環式炭化水素基；ナフチル基、テトラリニル基、インデニル基等の9～10員二環式炭化水素基が挙げられる。

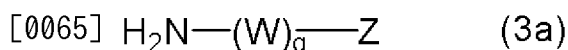
[0061] Zで示される「ヘテロ環式基」としては、単環式又は二環式のヘテロ環式基が挙げられ、例えば、チエニル基、フリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、チアゾリル基、ピリジル基、ピリミジニル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、ピロリル基、オキセタニル基、テトラヒドロフリル基、1, 3-ジオキサニル基、ジオキサニル基、テトラヒドロピラニル基、テトラヒドロチオピラニル基、ピロリジリル基、ピペリジリル基、ピペラジニル基、モルホリニル基等の酸素原子、窒素原子及び硫黄原子から選択される1～4個のヘテロ原子を含む5～6員単環式

ヘテロ環式基；ベンゾフリル基、ベンゾチエニル基、インドリル基、イソインドリル基、イミダゾピリジル基、キノリル基、イソキノリル基、フタラジニル基、ナフチリジニル基、キノキサリニル基、キナゾリニル基、シンノリニル基、テトラヒドロキノリル基、テトラヒドロイソキノリル基、ジヒドロベンゾピラニル基等の酸素原子、窒素原子及び硫黄原子から選択される 1 ～ 4 個のヘテロ原子を含む 9 ～ 10 員二環式ヘテロ環式基が挙げられる。好ましくは、オキセタニル基、テトラヒドロフリル基、1, 3-ジオキサニル基、テトラヒドロピラニル基等の酸素原子を 1 又は 2 個含む 5 ～ 6 員単環式ヘテロ環式基が挙げられる。

[0062] Zで示される「環式炭化水素基」又は「ヘテロ環式基」は、それぞれ置換基を有していてもよく、例えば、C 1 ～ 3 アルキル基（メチル基等）、C 1 ～ 3 アルコキシ基（メトキシ基等）、ハロゲン原子等からなる群より選ばれる少なくとも 1 個（さらに 1 ～ 3 個、特に 1 個）の基で置換されていてもよい。

[0063] R²及びR³は、互いに結合して隣接する窒素原子と共に含窒素ヘテロ環を形成していてもよく、当該含窒素ヘテロ環としては、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、インドリン、イソインドリン等が挙げられる。

[0064] 一般式（3）で表される化合物として好ましくは、例えば、一般式（3 a）：



（式中、W、Z 及び q は前記に同じ。）

で表される化合物が挙げられる。

[0066] Wとして好ましくは、直鎖又は分岐鎖のC 1 ～ 6 アルキレン基（更に、C 1 ～ 3 アルキレン基、特にメチレン基）が挙げられる。

[0067] qとして好ましくは、1 が挙げられる。

[0068] Zとして好ましくは、C 1 ～ 3 アルキル基（特にメチル基）及びハロゲン原子からなる群より選ばれる少なくとも 1 個（さらに 1 ～ 3 個、特に 1 個）

の基で置換されていてもよい単環式炭化水素基、又はC 1～3アルキル基（特にメチル基）及びハロゲン原子からなる群より選ばれる少なくとも1個（さらに1～3個、特に1個）の基で置換されていてもよい単環式ヘテロ環式基が挙げられる。

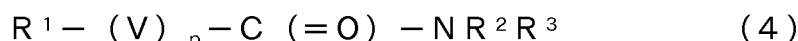
[0069] 単環式炭化水素基としては、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、フェニル基等の3～7員単環式炭化水素基が挙げられる。

[0070] 単環式ヘテロ環式基としては、オキセタニル基、テトラヒドロフリル基、1, 3-ジオキサニル基、ジオキサニル基、テトラヒドロピラニル基、テトラヒドロチオピラニル基等の酸素原子、窒素原子及び硫黄原子から選択される1～4個のヘテロ原子（特に1又は2個の酸素原子）を含む5～6員単環式ヘテロ環式基が挙げられる。

[アミド化合物]

カルボン酸エステル化合物と第1級又は第2級モノアミン化合物から縮合反応を経てアミド化合物を与える。

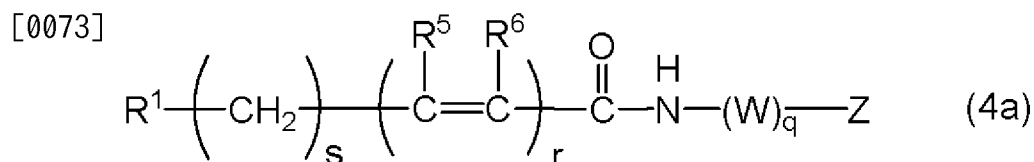
[0071] アミド化合物としては、一般式（4）：



（式中、 R^1 、 V 、 p 、 R^2 及び R^3 は前記に同じ。）

で表される化合物が挙げられる。

[0072] 一般式（4）で表される化合物として好ましくは、例えば、一般式（4 a）：



（式中、 R^1 、 R^5 、 R^6 、 r 、 s 、 W 、 Z 及び q は前記に同じ。）

で表される化合物が挙げられる。

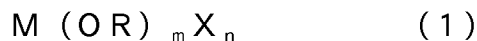
[0074] 一般式（4）及び一般式（4 a）における好ましい態様は、上記一般式（2）及び一般式（2 a）、並びに上記一般式（3）及び一般式（3 a）に記

載したものと同一である。

〔触媒〕

本発明で使用する金属又は半金属原子に少なくとも１個のアルコキシ基が結合してなる触媒は、カルボン酸エステル化合物及び第１級又は第２級モノアミン化合物との縮合反応を促進する。当該金属又は半金属原子としては、例えば、Ti、Zr、Al、B又はMgが挙げられる。また、アルコキシ基の数は、金属又は半金属原子の価数に応じて変動するが、当該価数と同数であることが好ましい。

[0075] 当該触媒として具体的には、一般式（１）：



（式中、MはTi、Zr、Al、B又はMgであり、Rはアルキル基であり、Xはハロゲン原子であり、m及びnはそれぞれ０～３の整数であり、MがTi又はZrのとき、 $m+n=4$ かつ $m \geq 1$ であり、MがAl又はBのとき、 $m+n=3$ かつ $m \geq 1$ であり、MがMgのとき、 $m+n=2$ かつ $m \geq 1$ である。）

で表される化合物が挙げられる。

[0076] Rで示されるアルキル基としては、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基等の直鎖又は分岐鎖のC１～６アルキル基が挙げられる。好ましくは、メチル基、エチル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基等である。

[0077] Xで示されるハロゲン原子としては、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子等が挙げられ、好ましくは塩素原子である。

[0078] MがTi又はZrのとき、 $m+n=4$ かつ $m \geq 2$ が好ましく、 $m+n=4$ かつ $m \geq 3$ がより好ましく、 $m=4$ かつ $n=0$ が特に好ましい。

[0079] MがAl又はBのとき、 $m+n=3$ かつ $m \geq 2$ が好ましく、 $m=3$ かつ $n=0$ がより好ましい。

[0080] MがMgのとき、 $m=2$ かつ $n=0$ が好ましい。

[0081] 一般式(1)の触媒の具体例としては、例えば、MがTiのとき、チタニウムテトラメトキシド、チタニウムテトラエトキシド、チタニウムテトラプロポキシド、チタニウムテトライソプロポキシド、チタニウムテトラブトキシド、チタニウムテトラsec-ブトキシド等のチタニウムテトラアルコキシド；クロロチタニウムトリメトキシド、クロロチタニウムトリエトキシド、クロロチタニウムトリプロポキシド、クロロチタニウムトリイソプロポキシド、クロロチタニウムトリブトキシド等のハロチタニウムトリアルコキシド；ジクロロチタニウムジメトキシド、ジクロロチタニウムジエトキシド、ジクロロチタニウムジプロポキシド、ジクロロチタニウムジイソプロポキシド、ジクロロチタニウムジブトキシド等のジハロチタニウムアルコキシド等が挙げられる。好ましくは、チタニウムテトラメトキシド、チタニウムテトラエトキシド、チタニウムテトライソプロポキシド、チタニウムテトラブトキシド、チタニウムテトラsec-ブトキシドである。

[0082] MがZrのとき、ジルコニウムテトラメトキシド、ジルコニウムテトラエトキシド、ジルコニウムテトラプロポキシド、ジルコニウムテトライソプロポキシド、ジルコニウムテトラブトキシド、ジルコニウムテトラsec-ブトキシド等のジルコニウムテトラアルコキシド；クロロジルコニウムトリメトキシド、クロロジルコニウムトリエトキシド、クロロジルコニウムトリプロポキシド、クロロジルコニウムトリイソプロポキシド、クロロジルコニウムトリブトキシド等のハロジルコニウムトリアルコキシド；ジクロロジルコニウムジメトキシド、ジクロロジルコニウムジエトキシド、ジクロロジルコニウムジプロポキシド、ジクロロジルコニウムジイソプロポキシド、ジクロロジルコニウムジブトキシド等のジハロジルコニウムアルコキシド等が挙げられる。好ましくは、ジルコニウムテトラメトキシド、ジルコニウムテトラエトキシド、ジルコニウムテトライソプロポキシド、ジルコニウムテトラブトキシド、ジルコニウムテトラsec-ブトキシドである。

[0083] MがAlのとき、アルミニウムトリメトキシド、アルミニウムトリエトキシド、アルミニウムトリプロポキシド、アルミニウムトリイソプロポキシド

、アルミニウムトリブトキシド、アルミニウムトリ s e c ーブトキシド等のアルミニウムトリアルコキシド；クロロアルミニウムジメトキシド、クロロアルミニウムジエトキシド、クロロアルミニウムジプロポキシド、クロロアルミニウムジイソプロポキシド、クロロアルミニウムジブトキシド等のハロアルミニウムジアルコキシド等が挙げられる。好ましくは、アルミニウムトリイソプロポキシド、アルミニウムトリ s e c ーブトキシドである。

[0084] MがBのとき、トリメトキシボラン、トリエトキシボラン、トリプロポキシボラン、トリイソプロポキシボラン、トリブトキシボラン等のトリアルコキシボラン；クロロジメトキシボラン、クロロジエトキシボラン、クロロジプロポキシボラン、クロロジイソプロポキシボラン、クロロジブトキシボラン等のハロジアルコキシボラン等が挙げられる。好ましくは、トリイソプロポキシボランである。

[0085] MがMgのとき、マグネシウムジメトキシド、マグネシウムジエトキシド、マグネシウムジプロポキシド、マグネシウムジイソプロポキシド、マグネシウムジブトキシド等のマグネシウムジアルコキシド等が挙げられる。好ましくは、マグネシウムジエトキシドである。

[0086] Mとして好ましくは、Ti、Zr、Alであり、より好ましくはTi、Zrである。

[0087] 本発明には、これら触媒の1種類又は2種類以上を任意の割合で用いることができる。

[製造方法]

本発明の製造方法は、別途又は反応系中で調製した、金属又は半金属原子に少なくとも1個のアルコキシ基が結合してなる触媒（特に、一般式（1）で表される触媒）の存在下、必要に応じ溶媒の存在下、カルボン酸エステル化合物（特に、一般式（2）で表される化合物）及び第1級又は第2級モノアミン化合物（特に、一般式（3）で表される化合物）を反応させることにより実施できる。

[0088] 用いる溶媒としては、非プロトン性有機溶媒が好ましい。非プロトン性有

機溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒；クロロベンゼン、（*o*-、*m*-又は*p*-）ジクロロベンゼン等のハロゲン置換芳香族炭化水素系溶媒；1，1，1-トリクロロエタン、トリクロロエチレン、パークロロエチレン等のハロゲン化脂肪族炭化水素系溶媒等が挙げられる。

[0089] 原料のカルボン酸エステル化合物又は第1級又は第2級モノアミン化合物の使用量は、通常、第1級又は第2級モノアミン化合物のモル数に対し、カルボン酸エステル化合物に含まれるエステル基のモル数が約0.5～5倍モル、好ましくは約0.8～2倍モル、より好ましくは約0.9～1.2倍モル、さらに好ましくは約0.95～1.05倍モル、特に好ましくは同モルとすることができる。本発明の製造方法では、原料の反応効率が良好であるため、エステル基と第1級又は第2級モノアミン化合物のモル数をほぼ同等にできるというメリットがある。即ち、工業的な大規模なスケールの反応において原料ロスが少ないという利点を有する。

[0090] 触媒の使用量は、通常、原料である第1級又は第2級モノアミン化合物のモル数に対し、通常、約0.01～0.8倍モル、好ましくは約0.02～0.5倍モル、より好ましくは約0.05～0.3倍モルである。

[0091] 本発明の製造方法では、さらにモレキュラーシーブを添加して、モレキュラーシーブの存在下に反応させることができる。これにより、上記のアミド化反応を飛躍的に促進できるため、アミド化合物をより効率的に製造することができる。用いるモレキュラーシーブは、アミド化反応によりエステルから脱離するアルコール（例えば、一般式（2）では R^4OH ）や水等の反応に影響を与える物質を吸着し得る空孔サイズを有するものが好ましい。例えば、モレキュラーシーブ3A、4A等が好ましい。モレキュラーシーブは、その効果を有効に発揮するために、通常、粉末状、粒子状等のものが好ましい。

[0092] モレキュラーシーブ存在下に反応させる場合、モレキュラーシーブの使用量は特に限定はないが、通常、第1級又は第2級モノアミン化合物の1モル

あたり、約10～1000g、好ましくは約20～200g、より好ましくは約30～100gである。

[0093] 反応は、無水条件下で行うことが好ましく、また、不活性ガス（例えば窒素、アルゴン等）雰囲気下で行うことが好ましい。

[0094] 反応温度は、通常、0～200℃、好ましくは50～190℃の範囲である。或いは、この温度範囲に沸点を有する溶媒を用いて還流させることもできる。

[0095] 反応時間は、通常、30分～50時間、さらに1～30時間の範囲である。

[0096] 反応終了後は、公知の単離工程（濾過、濃縮、抽出等）及び精製工程（カラムクロマトグラフィ、再結晶化等）を経て目的化合物を得ることができる。

実施例

[0097] 以下、本発明を実施例を用いてさらに詳しく説明するが、本発明はこれらの例に限定されるものではない。

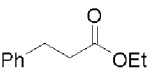
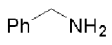
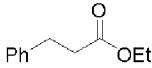
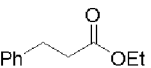
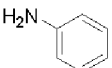
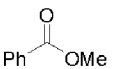
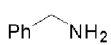
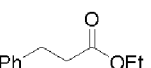
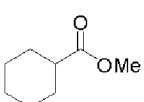
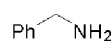
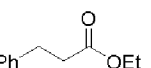
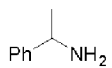
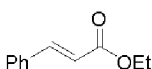
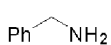
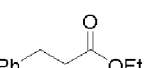
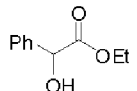
[0098] 反応例1（触媒存在下でのエステル化合物とアミン化合物の反応）

典型的な反応条件として、表1のエントリー1の反応条件を以下に示す。

[0099] クロロベンゼン中、メチル 3-フェニルプロパノアート（164mg、1.0mmol）、ベンジルアミン（107mg、1.0mmol）及びTi(OiPr)₄（28mg、0.1mmol）を、アルゴン雰囲気下、130～135℃で24時間攪拌した。反応液を冷却後、水（10ml）を反応混合物に加えて、酢酸エチル（10ml）で2回抽出した。有機層を合わせて、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、減圧下で濃縮した。得られたクルード残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝2：1）で精製して、所望のアミド化合物（218mg、91%）を得た。

[0100] 表1～5に記載された原料化合物、触媒及び反応条件を採用すること以外は、反応例1と同様にして反応を実施した。その結果を、表1～5に示す。

[0101] [表1]

エステル + アミン (1.0 eq) (1.0 eq)				$\xrightarrow[\text{/ クロロベンゼン, 還流, 20 h}]{\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4 (0.1 \text{ eq.})}$ アミド			
Entry	エステル	アミン	収率 / %	Entry	エステル	アミン	収率 / %
1			91	6			87
2			70	7			84
3			92	8			87
4			86	9			66
5			90	10			75

[0102] 表1より、 $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ を触媒に用いて、種々のエステル化合物及びアミン化合物から収率良くアミド化合物を製造できることが示された。

[0103]

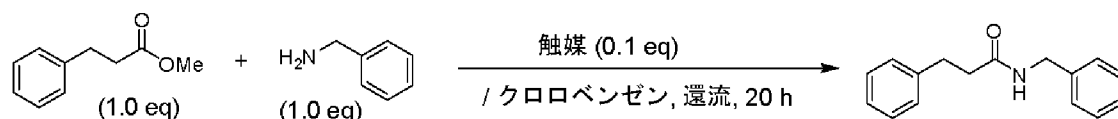
[表2]

エステル (1.0 eq) + アミン (1.0 eq)		$\xrightarrow[\text{/トルエン, 還流, 1 h}]{\text{Zr(O}^n\text{Pr)}_4 \text{ (0.1 eq)}}$	アミド
Entry	エステル	アミン	収率 / %
1	<chem>NC(=O)CCOC(=O)C</chem>	<chem>CC(N)Cc1ccccc1</chem>	75
2	<chem>NC(=O)CCOC(=O)C</chem>	<chem>NCCc1ccccc1</chem>	73
3	<chem>NC(=O)CCOC(=O)C</chem>	<chem>Nc1ccccc1</chem>	66
4	<chem>NC(=O)CCOC(=O)C</chem>	<chem>NCCCC</chem>	93
5	<chem>NC(=O)CCOC(=O)C</chem>	<chem>CC(N)c1cc(Cl)ccc1Cl</chem>	40

[0104] 表2より、 $\text{Zr}(\text{O}^n\text{Pr})_4$ を触媒に用いて、種々のエステル化合物及びアミン化合物から収率良くアミド化合物を製造できることが示された。比較的立体障害の大きいアミン（エントリー5）でも、良好な収率で反応が進行する。

[0105]

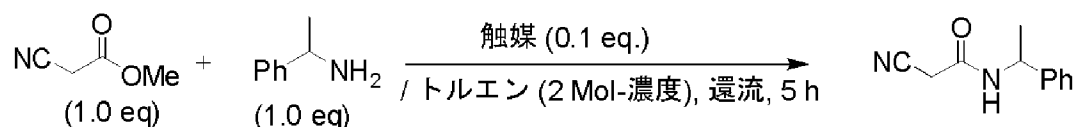
[表3]



Entry	触媒	収率 / %
1	TiCl ₄	41
2	Ti(OEt) ₄	87
3	Ti(O ⁱ Pr) ₄	91
4	Ti(O ^t Bu) ₄	90
5	ZrCl ₄	61
6	Zr(OEt) ₄	91
7	B(OH) ₃	N.R.

[0106] 表3より、アルコキシ基が金属に結合してなる触媒は、水酸基やハロゲン原子のみが金属に結合してなる触媒に比べて、良好な収率でアミド化合物を与えることが示された。

[0107] [表4]



Entry	触媒	収率 / % ^{a)}	Entry	触媒	収率 / % ^{a)}
1	None	18	7	Al(O ⁱ Pr) ₃	34
2	KO ^t Bu	6	8	B(O ⁱ Pr) ₃	35
3	Ti(O ⁱ Pr) ₄	64 ^{b)}	9	Mg(OEt) ₂	32
4	Ti(O ⁱ Pr) ₃ Cl	66			
5	Zr(OEt) ₄	68			
6	Zr(O ⁿ Pr) ₄	68 ^{b)} (81 ^{b, c)} 76 ^{b, d)}			

a) ¹H NMR収率 b) 単離収率 c) 5 Mol-濃度トルエン d) 反応時間1 h.

[0108] 表4より、分子内にシアノ基を有するエステル化合物でも収率良くアミド化合物を与えることが示された。

[0109] [表5]

触媒 (0.1 eq.)
/ クロロベンゼン, 還流, 3 h

Entry	触媒	収率 / % ^{a)}	Entry	触媒	収率 / % ^{a)}
1	Ti(OMe) ₄	45	6	Al(O ^s Bu) ₃	69 ^{b)}
2	Ti(OEt) ₄	42	7	Zr(O ⁿ Pr) ₄	60
3	Ti(O ⁱ Pr) ₄	37	8	Zr(O ⁿ Bu) ₄	71 ^{b)}
4	Al(O ⁱ Pr) ₃	66 ^{b)}	9	B(OMe) ₃	42 ^{b)}
5	Al(OEt) ₃	66 ^{b)}			

a) ¹H NMR収率(メシチレン使用) b) 単離収率

[0110] 表5より、分子内にケトンを有するエステル化合物でも収率良くアミド化合物を与えることが示された。

[0111] 反応例2 (触媒及びモレキュラーシーブ存在下でのエステル化合物とアミン化合物の反応)

典型的な反応条件として、表6のエントリー4の反応条件を以下に示す。

[0112] クロロベンゼン中、メチル 3-フェニルプロパノアート (164 mg、1.0 mmol)、ベンジルアミン (107 mg、1.0 mmol)、Ti(OMe)₄ (17 mg、0.1 mmol) 及びモレキュラーシーブ4A (MS4A) (50 mg) を、アルゴン雰囲気下、130~135℃で1時間攪拌した。反応液を冷却後、水 (10 ml) を反応混合物に加えて、酢酸エチル (10 ml) で2回抽出した。有機層を合わせて、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、減圧下で濃縮した。得られたクルード残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=2:1) で精製して、所望のアミド化合物 (217 mg、91%) を得た。

[0113] 表6~7に記載された原料化合物、触媒及び反応条件を採用すること以外は、反応例2と同様にして反応を実施した。その結果を表6~7に示す。

[0114]

[表6]

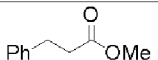
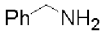
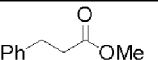
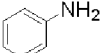
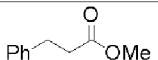
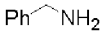
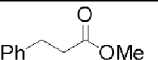
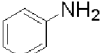
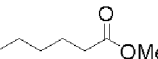
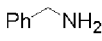
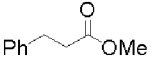
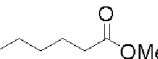
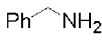
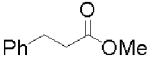
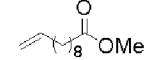
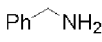
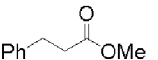
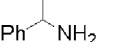
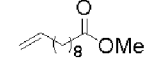
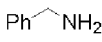
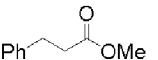
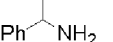
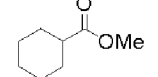
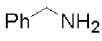
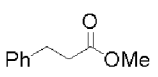
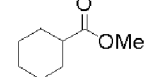
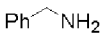
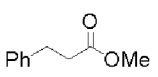
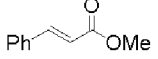
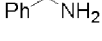
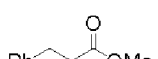
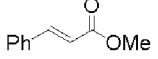
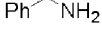
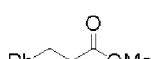
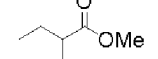
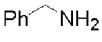
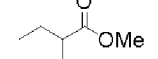
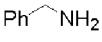
$\text{Ph}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})\text{OMe} \quad (1.0 \text{ eq}) + \text{Ph}-\text{CH}_2-\text{NH}_2 \quad (1.0 \text{ eq}) \xrightarrow[\text{/ クロロベンゼン, 還流, 1 h}]{\text{Ti(OMe)}_4 (0.1 \text{ eq.}), \text{ 添加剤}}$			$\text{Ph}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})\text{NH}-\text{CH}_2-\text{Ph}$
Entry	添加剤	収率 / %	
1	なし	49	
2	B(OMe) ₃ ^{b)}	49	
3	MS3A	79(18 ^{a)})	
4	MS4A	91(17 ^{a)})	

a) Ti(OMe)₄を使用せず b) 0.1eq

[0115] 表6より、Ti(OMe)₄を触媒に用いさらに添加剤としてモレキュラーシーブ3A又は4A(MS3A又はMS4A)を用いた場合(エントリー3及び4)には、Ti(OMe)₄のみを用いた場合(エントリー1)に比べて、飛躍的に収率が向上することが示された。

[0116] また、エントリー1、3及び4の反応について、反応時間と収率の関係を調べたところ、図1のような傾向が確認された。図1の収率は全て時間毎に単離した収率である。これより、Ti(OMe)₄とMS3A又はMS4Aを併存させることにより、大幅に反応時間を短縮しかつ収率を向上できることが示された。

[0117] [表7]

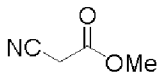
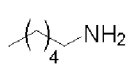
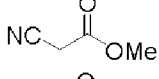
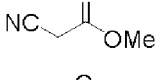
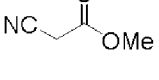
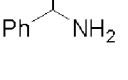
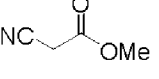
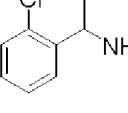
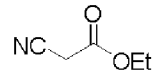
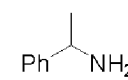
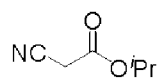
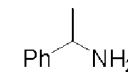
エステル + (1.0 eq)					アミン (1.0 eq)					Ti(OMe) ₄ (0.1 eq.), MS4A / クロロベンゼン, 還流, 5 h					アミド				
Entry	エステル	アミン	時間 / h	収率 / %	Entry	エステル	アミン	時間 / h	収率 / %	Entry	エステル	アミン	時間 / h	収率 / %	Entry	エステル	アミン	時間 / h	収率 / %
1			1	91	7			3	40	1			1	91	7			3	40
2			5	84	8			5	97	2			5	84	8			5	97
3			3	81	9			5	75	3			3	81	9			5	75
4			5	82	10			5	68	4			5	82	10			5	68
5			5	77	11			5	40	5			5	77	11			5	40
6			5	73						6			5	73					

[0118] 表7より、 $\text{Ti}(\text{OMe})_4$ とモレキュラーシーブ4Aを併用した場合には、短時間に高収率でアミド化合物を与えることが示された。

[0119] さらに、触媒として $\text{Al}(\text{OR})_3$ (Rはアルキル)等を用いた場合も、表6及び7と同様に、モレキュラーシーブと併用した場合には触媒単独使用の場合に比べて、大幅に反応時間を短縮しかつ収率を向上できることが示された。

[0120] 表8～10に記載された原料化合物、触媒及び反応条件を採用すること以外は、反応例1又は2と同様にして反応を実施した。その結果を表8～10に示す。

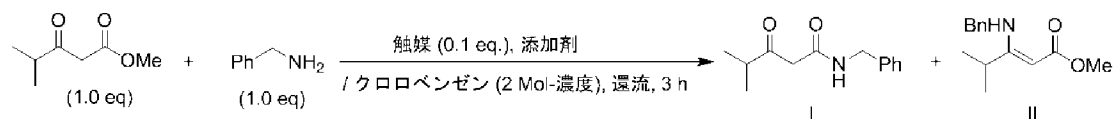
[0121] [表8]

$\begin{array}{ccc} \text{エステル} & + & \text{アミン} \\ (1.0 \text{ eq}) & & (1.0 \text{ eq}) \end{array} \xrightarrow[\text{/ トルエン, 還流, 1 h}]{\text{Zr}(\text{O}^i\text{Pr})_4 (0.1 \text{ eq})} \text{アミド}$			
Entry	エステル	アミン	収率 / %
1			93
2		PhNH_2	66
3		BnNH_2	73
4			76
5			40
Entry	エステル	アミン	収率 / %
6			75
7			72

[0122] 表8より、触媒として $\text{Zr}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ を使用した場合には、短時間に高収率でアミド化合物を与えることが示された。

[0123]

[表9]



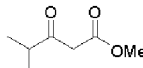
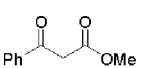
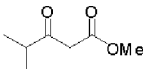
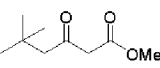
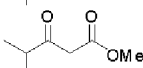
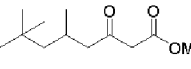
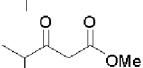
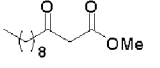
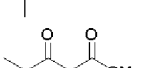
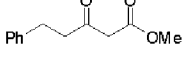
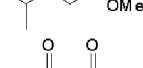
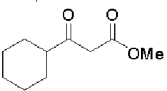
Entry	触媒	添加剤	収率 / %	
			I	II
1	なし	なし	35	37
2	B(O ⁱ Pr) ₃	なし	44	27
3	Al(O ⁱ Pr) ₃	なし	57	9
4	Al(O ⁱ Pr) ₃	MS4A	69	trace
5	Zr(O ⁿ Pr) ₄	なし	86 ^{a)}	0 ^{a)}
6	Zr(O ⁿ Bu) ₄	なし	88 ^{a)}	0 ^{a)}

a) 反応時間 1 h.

[0124] 表9より、分子内にケトンを有するエステル化合物でも収率良くアミド化合物を与えることが示された。触媒としてジルコニウムを含む触媒を使用すると、収率良く選択的にアミド化合物（I）を与えることが分かった（エントリー5及び6）。また、モレキュラーシーブと併用した場合にはAl(OⁱPr)₃単独使用の場合に比べて、収率良く選択的にアミド化合物（I）を与えることが分かった（エントリー3及び4）。

[0125]

[表10]

エステル (1.0 eq) + アミン (1.0 eq) $\xrightarrow[\text{1 クロロベンゼン, 還流, 時間}]{\text{Zr(O}^n\text{Bu)}_4 \text{ (0.1 eq)}}$ アミド									
Entry	エステル	アミン	時間 / h	収率 / %	Entry	エステル	アミン	時間 / h	収率 / %
1			1	72	8		BnNH ₂	1	57
2		^t BuNH ₂	5	40	9		BnNH ₂	3	89
3		PhNH ₂	3	74	10		BnNH ₂	3	78
4		BnNH ₂	1	88	11		BnNH ₂	5	41
5			3	79	12		BnNH ₂	3	23
6			3	72					
7		BnNH ₂	3	71					

[0126] 表10より、分子内にケトンを有するエステル化合物でも収率良くアミド化合物を与えることが示された。触媒としてジルコニウムを含む触媒を使用すると、収率良くアミド化合物を与えることが分かった。

産業上の利用可能性

[0127] 本発明の製造方法は、エステル化合物とアミン化合物から高効率でアミド化合物を製造することができるため、工業的スケールにおけるアミド化合物の製造方法として有用である。

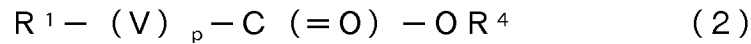
請求の範囲

- [請求項1] 金属又は半金属原子に少なくとも1個のアルコキシ基が結合してなる触媒の存在下、カルボン酸エステル化合物及び第1級又は第2級モノアミン化合物を反応させることを特徴とするアミド化合物の製造方法。
- [請求項2] 前記触媒を構成する金属又は半金属原子がTi、Zr、Al、B又はMgである請求項1に記載の製造方法。
- [請求項3] 前記触媒が、一般式(1)：
- $$M(OR)_mX_n \quad (1)$$
- (式中、MはTi、Zr、Al、B又はMgであり、Rはアルキル基であり、Xはハロゲン原子であり、m及びnはそれぞれ0～3の整数であり、MがTi又はZrのとき、 $m+n=4$ かつ $m \geq 1$ であり、MがAl又はBのとき、 $m+n=3$ かつ $m \geq 1$ であり、MがMgのとき、 $m+n=2$ かつ $m \geq 1$ である。)
- で表される化合物である請求項1又は2に記載の製造方法。
- [請求項4] さらにモレキュラーシーブの存在下に反応させる請求項1～3のいずれか1項に記載の製造方法。
- [請求項5] 前記触媒が、一般式(1)において、MがTi又はZrである化合物である請求項3又は4に記載の製造方法。
- [請求項6] 前記触媒が、一般式(1)において、MがAl又はBである化合物である請求項3又は4に記載の製造方法。
- [請求項7] 前記触媒が、一般式(1)において、MがMgである化合物である請求項3又は4に記載の製造方法。
- [請求項8] 前記第1級又は第2級モノアミン化合物1モルに対し、前記触媒を0.05～0.3モル使用する請求項1～7のいずれか1項に記載の製造方法。
- [請求項9] 前記カルボン酸エステル化合物及び第1級又は第2級モノアミン化合物の反応を、芳香族炭化水素系溶媒又はハロゲン置換芳香族炭化水素

系溶媒中で行う請求項 1 ～ 8 のいずれか 1 項に記載の製造方法。

[請求項10] 前記カルボン酸エステル化合物が、モノカルボン酸エステル化合物である請求項 1 ～ 9 のいずれか 1 項に記載の製造方法。

[請求項11] 前記カルボン酸エステル化合物が、一般式 (2) :



(式中、 R^1 は、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、ハロ低級アルキル基、ハロ低級アルケニル基、ハロ低級アルキニル基、環式炭化水素基又はヘテロ環式基であり、このうち当該環式炭化水素基及びヘテロ環式基はそれぞれ、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、ハロ低級アルキル基、ハロ低級アルケニル基、ハロ低級アルキニル基、及び低級アルキレンジオキシ基からなる群より選ばれる少なくとも 1 個の基で置換されていてもよく、 V は、アルキレン基又はアルケニレン基であり、これらの基はそれぞれ、ハロゲン原子、オキソ基、水酸基、シアノ基、ビニル基、エチニル基及びアルコキシ基からなる群より選ばれる少なくとも 1 個の基で置換されていてもよく、 p は 0 又は 1 であり、 R^4 は低級アルキル基である。)

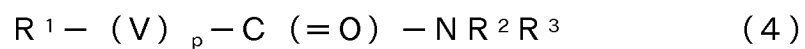
で表される化合物であり、前記第 1 級又は第 2 級モノアミン化合物が、一般式 (3) :



(式中、 R^2 及び R^3 はそれぞれ、水素原子又は式： $-(W)_q-Z$ で表される基であり、 W はアルキレン基であり、 q は 0 又は 1 であり、 Z は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、ハロ低級アルキル基、ハロ低級アルケニル基、ハロ低級アルキニル基、環式炭化水素基又はヘテロ環式基であり、このうち当該環式炭化水素基及びヘテロ環式基はそれぞれ置換基を有していてもよく、或いは、 R^2 及び R^3 は、互いに結

合して隣接する窒素原子と共に含窒素ヘテロ環を形成していてもよく、但し、 R^2 及び R^3 が共に水素原子の場合を除く。）

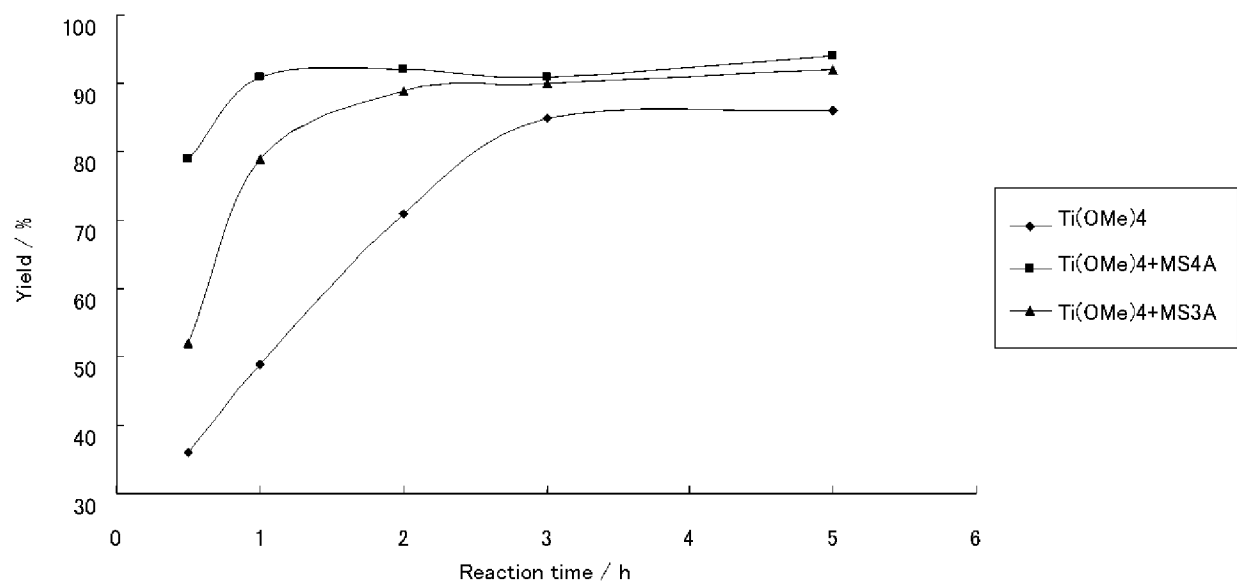
で表される化合物であり、前記アミド化合物が、一般式（４）：



（式中、 R^1 、 V 、 p 、 R^2 及び R^3 は前記に同じ。）

で表される化合物である請求項１～１０のいずれか１項に記載の製造方法。

[図1]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2013/052684

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07C231/02(2006.01)i, C07B61/00(2006.01)i, C07C233/09(2006.01)i,
C07C233/58(2006.01)i, C07C235/80(2006.01)i, C07C253/30(2006.01)i,
C07C255/19(2006.01)i, C07D295/18(2006.01)i

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)

C07C231/02, C07B61/00, C07C233/09, C07C233/58, C07C235/80, C07C253/30,
C07C255/19, C07D295/18

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

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2013
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2013	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2013

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

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), JSTPLUS (JDreamII), JST7580 (JDreamII)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	WO 2012/014760 A1 (Sumitomo Chemical Co., Ltd.), 02 February 2012 (02.02.2012), claims; page 10, line 13 to page 11, line 3; page 12, lines 10 to 12 & JP 2012-046491 A	1-3, 7, 9-11 4-6, 8
X A	JP 2000-095741 A (Sumitomo Chemical Co., Ltd.), 04 April 2000 (04.04.2000), comparative example 3 (Family: none)	1-3, 5, 8-11 4, 6-7
X A	JP 62-067055 A (Texaco Development Corp.), 26 March 1987 (26.03.1987), claims; examples & US 4549017 A	1, 8, 10-11 2-7, 9

☒ 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
25 March, 2013 (25.03.13)

Date of mailing of the international search report
09 April, 2013 (09.04.13)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2013/052684

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2001-270855 A (Nippon Fine Chemical Co., Ltd.), 02 October 2001 (02.10.2001), claims (Family: none)	1-11
P,X	The Japanese Society for Process Chemistry 2012 Summer Symposium (Kyoto), 25 June 2012 (25.06.2012), pages 116 to 117, lecture no.1P-26	1-11
P,X	92nd Annual Meeting of the Chemical Society of Japan in Spring (2012) Koen Yokoshu IV, 09 March 2012 (09.03.2012), page 1324, lecture no.2K5-02	1-11

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. C07C231/02(2006.01)i, C07B61/00(2006.01)i, C07C233/09(2006.01)i, C07C233/58(2006.01)i,
C07C235/80(2006.01)i, C07C253/30(2006.01)i, C07C255/19(2006.01)i, C07D295/18(2006.01)i

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 (I P C))

Int.Cl. C07C231/02, C07B61/00, C07C233/09, C07C233/58, C07C235/80, C07C253/30, C07C255/19, C07D295/18

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	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年
日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 1 3 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 1 3 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 1 3 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)

CAplus (STN), REGISTRY (STN), JSTPlus (JDreamII), JST7580 (JDreamII)

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 A	WO 2012/014760 A1 (住友化学株式会社) 2012.02.02, 特許請求の範囲、第10頁第13行~第11頁第3行、 第12頁第10~12行 & JP 2012-046491 A	1-3, 7, 9-11 4-6, 8
X A	JP 2000-095741 A (住友化学工業株式会社) 2000.04.04, 比較例3 (ファミリーなし)	1-3, 5, 8-11 4, 6-7
X A	JP 62-067055 A (テキサコ・デベロップメント・コーポレーション) 1987.03.26, 特許請求の範囲、実施例 & US 4549017 A	1, 8, 10-11 2-7, 9

☒ 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矛盾するものではなく、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

2 5 . 0 3 . 2 0 1 3

国際調査報告の発送日

0 9 . 0 4 . 2 0 1 3

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (I S A / J P)
郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

太田 千香子

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 9 0

4 H

3 7 6 1

C (続き) . 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	JP 2001-270855 A (日本精化株式会社) 2001. 10. 02, 特許請求の範囲 (ファミリーなし)	1-11
P, X	日本プロセス化学会 2012 サマーシンポジウム (京都), 2012. 06. 25, p. 116-7, 講演番号 : 1P-26	1-11
P, X	日本化学会第 92 春季年会 (2012) 講演予稿集 IV, 2012. 03. 09, p. 1324, 講演番号 : 2K5-02	1-11