

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5552128号
(P5552128)

(45) 発行日 平成26年7月16日 (2014. 7. 16)

(24) 登録日 平成26年5月30日 (2014. 5. 30)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 C 231/10 (2006. 01)
C O 7 C 233/05 (2006. 01)
C O 7 C 233/07 (2006. 01)
C O 7 C 233/11 (2006. 01)
B O 1 J 31/30 (2006. 01)

C O 7 C 231/10
 C O 7 C 233/05
 C O 7 C 233/07
 C O 7 C 233/11
 B O 1 J 31/30

Z

請求項の数 42 (全 16 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2011-536842 (P2011-536842)
 (86) (22) 出願日 平成21年11月17日 (2009. 11. 17)
 (65) 公表番号 特表2012-509294 (P2012-509294A)
 (43) 公表日 平成24年4月19日 (2012. 4. 19)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2009/065286
 (87) 国際公開番号 W02010/057874
 (87) 国際公開日 平成22年5月27日 (2010. 5. 27)
 審査請求日 平成24年9月3日 (2012. 9. 3)
 (31) 優先権主張番号 08169717.9
 (32) 優先日 平成20年11月21日 (2008. 11. 21)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

(73) 特許権者 507416850
 タミンコ
 ベルギー国 ビー - 9000 ゲント
 、 パンサースシップシュトラート 20
 7
 (74) 代理人 110000855
 特許業務法人浅村特許事務所
 (74) 代理人 100066692
 弁理士 浅村 皓
 (74) 代理人 100072040
 弁理士 浅村 肇
 (74) 代理人 100166109
 弁理士 田続 誠
 (74) 代理人 100107504
 弁理士 安藤 克則

最終頁に続く

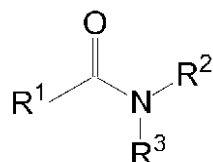
(54) 【発明の名称】 対応する三級アミンのカルボニル化による二級アミドを製造する方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

次式の二級アミド：

【化 1】



10

を製造する方法であって、

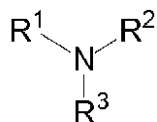
式中、 R^1 が芳香族基、又は、少なくとも 1 の炭素原子を含み、置換されてもされなくともよい直鎖又は枝分かれ脂肪属炭化水素鎖であり、

R^2 及び R^3 が、互いに独立して、芳香族基、又は、少なくとも 1 の炭素原子を含み、置換されてもされなくともよい別の直鎖又は枝分かれ脂肪属炭化水素鎖であるか、 R^2 及び R^3 はアミド窒素を含有する環状体を形成し、

本方法が、前記反応混合物中、パラジウムを含む触媒の存在下、及び、前記反応混合物で実質的に消費されないヨウ素含有促進剤の存在下において前記反応混合物中で一酸化炭素により次式の三級アミン：

20

【化 2】



をカルボニル化する工程を含み、前記反応混合物が 750 ppm 未満のパラジウムを含む、

方法。

【請求項 2】

10

前記反応混合物が 500 ppm 未満のパラジウムを含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記反応混合物が 377 ppm 以下のパラジウムを含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

前記ヨウ素含有促進剤が式 $R^1 I$ のヨウ化物を含み、式中 R^1 は請求項 1 に規定の通りである、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5】

式 $R^1 I$ のヨウ化物、式 $R^1_4 N^+ I^-$ のヨウ化物、式 $R^1_4 P^+ I^-$ のヨウ化ホスホニウム塩、 I_2 、ヨウ化金属塩、及び式 $R^1 COI$ の酸ヨウ化物、から成る群からの 1 種又は複数の化合物を前記反応混合物に添加することによって前記ヨウ素含有促進剤が前記反応混合物に導入され、 R^1 は請求項 1 に規定の通りである、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項 6】

前記の式 $R^1 I$ のヨウ化物を前記反応混合物に添加することによって前記ヨウ素含有促進剤が前記反応混合物に導入され、 R^1 は請求項 1 に規定の通りである、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 7】

R^1 、 R^2 及び R^3 が、独立して炭素原子 1 個 ~ 23 個を含有する直鎖又は枝分かれ脂肪族炭化水素鎖である、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8】

30

R^1 、 R^2 及び R^3 が、独立して炭素原子 1 ~ 9 個を含有する直鎖又は枝分かれ脂肪族炭化水素鎖である、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 9】

炭素鎖が置換されていない、請求項 7 又は 8 に記載の方法。

【請求項 10】

R^1 、 R^2 及び R^3 が好ましくはメチル基である、請求項 7 又は 8 に記載の方法。

【請求項 11】

少なくとも前記 R^1 基の炭素鎖が芳香族基で置換されている、請求項 7 又は 8 に記載の方法。

【請求項 12】

40

少なくとも前記 R^1 基の炭素鎖がフェニル基で置換されている、請求項 7 又は 8 に記載の方法。

【請求項 13】

R^1 基がベンジル基である、請求項 7 又は 8 に記載の方法。

【請求項 14】

R^1 が炭素原子 1 ~ 23 個を含有する直鎖又は枝分かれ脂肪族炭化水素鎖であり、 R^2 及び R^3 がアミド窒素原子と一緒にアザ環を形成する、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 15】

R^1 が炭素原子 1 ~ 9 個を含有する直鎖又は枝分かれ脂肪族炭化水素鎖であり、 R^2 及

50

び R^3 がアミド窒素原子と一緒にアザ環を形成し、前記炭素鎖が置換されない、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 16】

R^1 が炭素原子 1 ~ 23 個を含有する直鎖又は枝分かれ脂肪属炭化水素鎖であり、 R^2 及び R^3 がアミド窒素原子と一緒にヘテロ環を形成し、前記ヘテロ環が少なくとも 1 個の追加ヘテロ原子を含有する、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 17】

R^1 が炭素原子 1 ~ 9 個を含有する直鎖又は枝分かれ脂肪属炭化水素鎖であり、 R^2 及び R^3 がアミド窒素原子と一緒にヘテロ環を形成し、前記ヘテロ環が窒素及び酸素から選択される少なくとも 1 個の追加ヘテロ原子を含有し、前記炭素鎖が置換されない、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項 18】

前記触媒が Pd (II) を含む、請求項 1 ~ 17 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 19】

前記パラジウムが、 $PdCl_2$ 、 $PdBr_2$ 、 PdI_2 、 $Pd(OAc)_2$ 、 $PdSO_4$ 、 $(NH_4)_2[PdCl_6]$ 、 $(NH_4)_2[PdCl_4]$ 、 $Pd(acac)_2$ 及び PdC_2O_4 から成る群から選択される塩として前記反応混合物に添加される、請求項 18 に記載の方法。

【請求項 20】

前記触媒が Pd (0) を含む、請求項 1 ~ 17 のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項 21】

前記パラジウムが $Pd(PPh_3)_4$ として前記反応混合物に添加される、請求項 20 に記載の方法。

【請求項 22】

前記パラジウムが支持体上に付着されている、請求項 1 ~ 21 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 23】

前記パラジウムが、炭素、アルミナ、シリカ、ゼオライト、クレイ、多孔質ポリマー、ハイブリッドポリマーから成る群から選択される支持体上に付着されている、請求項 22 に記載の方法。

30

【請求項 24】

前記ヨウ素含有促進剤が触媒金属に対して 0.1 よりも高いモル比で前記反応混合物中に存在する、請求項 1 ~ 23 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 25】

前記ハロゲンヨウ素含有促進剤が触媒金属に対して 1 よりも高いモル比で前記反応混合物中に存在する、請求項 1 ~ 23 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 26】

前記ヨウ素含有促進剤が触媒金属に対して 5 よりも高いモル比で前記反応混合物中に存在する、請求項 1 ~ 23 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 27】

40

前記三級アミン及び前記一酸化炭素は前記反応混合物に供給され、前記反応混合物中で前記三級アミンが 0.1 重量% ~ 20 重量% のレベルに維持される、請求項 1 ~ 26 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 28】

前記三級アミン及び前記一酸化炭素は前記反応混合物に連続供給され、前記反応混合物中で前記三級アミンが 0.1 重量% ~ 20 重量% のレベルに維持される、請求項 1 ~ 26 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 29】

前記三級アミン及び前記一酸化炭素は前記反応混合物に供給され、前記反応混合物中で前記三級アミンが 0.1 重量% ~ 5 重量% のレベルに維持される、請求項 1 ~ 26 のい

50

れか一項に記載の方法。

【請求項 3 0】

前記三級アミン及び前記一酸化炭素は前記反応混合物に供給され、前記反応混合物中で前記三級アミンが 0 . 1 重量 % ~ 2 重量 % のレベルに維持される、請求項 1 ~ 2 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 1】

前記カルボニル化の工程が 2 8 5 よりも低い温度で実施される、請求項 1 ~ 3 0 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 2】

前記カルボニル化の工程が 1 2 0 よりも高い温度で実施される、請求項 1 ~ 3 0 のいずれか一項に記載の方法。 10

【請求項 3 3】

前記カルボニル化の工程が 1 8 0 よりも高い温度で実施される、請求項 1 ~ 3 0 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 4】

前記カルボニル化の工程が 2 0 パールよりも高い圧力で実施される、請求項 1 ~ 3 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 5】

前記カルボニル化の工程が 5 0 パールよりも高い圧力で実施される、請求項 1 ~ 3 3 のいずれか一項に記載の方法。 20

【請求項 3 6】

前記反応混合物が一級又は二級アミンを実質的に含まない、請求項 1 ~ 3 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 7】

前記促進剤が、カルボニル化される前記三級アミンのモル量よりも少ないモル量で前記反応混合物に添加される、請求項 1 ~ 3 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 8】

前記三級アミンは少なくとも 9 モル三級アミン / モルパラジウム / 時のターンオーバー数でカルボニル化される、請求項 1 ~ 3 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 9】

前記三級アミンは少なくとも 1 9 モル三級アミン / モルパラジウム / 時のターンオーバー数でカルボニル化される、請求項 1 ~ 3 7 のいずれか一項に記載の方法。 30

【請求項 4 0】

前記三級アミンは少なくとも 3 0 モル三級アミン / モルパラジウム / 時のターンオーバー数でカルボニル化される、請求項 1 ~ 3 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 1】

前記三級アミンは少なくとも 5 0 モル三級アミン / モルパラジウム / 時のターンオーバー数でカルボニル化される、請求項 1 ~ 3 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 2】

R¹ が飽和脂肪族炭化水素鎖である、請求項 1 ~ 9 及び 1 4 ~ 4 1 のいずれか一項に記載の方法。 40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、金属触媒の存在下及びハロゲン含有促進剤の存在下、反応混合物中で対応する三級アミンを一酸化炭素でカルボニル化することによって二級アミドを製造する方法に関する。

【背景技術】

【0 0 0 2】

アミドは、例えば大量で利用される溶媒及びモノマーとして、又、例えば医薬品、ペプチドなどの少量で利用されるより複雑な分子として、大きなクラスの弱塩基性窒素含有有機化合物である。N - アルキルアミドは、伝統的に、古典的有機化学を使用し、適切な一級又は二級アミンを、カルボン酸又はエステル、酸クロライド若しくは酸無水物などの適切なカルボン酸誘導体と反応させることによって製造される。しかし、これらの方法は、時に、適切で、容易に利用可能な出発物質を入手可能であるか否かによって制限され、低原子効率の影響を受ける。

【 0 0 0 3 】

多様なアミドに対する触媒的有機金属経路も、最近開発されている。これらの経路から、アミノカルボニル化は、アミド官能基の生成に非常に安価で容易に入手できる試薬として一酸化炭素が使用されるので、特に興味深い。この方法は、一級又は二級アミン及び一酸化炭素を消費して、ハロゲン化アリール又はビニルをアミドに変換する。触媒サイクルの第一工程で、ハロゲン化アルキル又はアリールの炭素、ハロゲン結合に金属が挿入される（酸化的付加）。その後、一酸化炭素 1 分子が金属中心からアルキル又はアリールラジカルに転移される（CO 挿入）。最後に、新たに形成されたカルボニル基が前記一級又は二級アミンによって攻撃され、最終アミド生成物が 1 当量の H X と共に金属中心から放出される。反応中に遊離される前記酸 H X は、適切な塩基で中和される必要がある。このために、追加当量の上記一級又は二級アミンが使用可能である。しかし、これは、通常、貴重な試薬の損失であるため、通常、実際のアミド化に対して不活性な別の塩基が追加される。炭酸ナトリウムのような安価な無機塩基が使用可能であるが、溶解度の問題のために、トリエチルアミン又はトリ - n - ブチルアミンのような三級アミンなどの有機塩基がしばしば使用される。これは、アミノカルボニル化反応用触媒としてパラジウム、塩基としてトリエチルアミンが使用される欧州特許第 0 3 6 5 3 8 2 号に例示されている。この三級アミンはアミノカルボニル化に関与せず、このアミノカルボニル化法でもカルボニル化されない。

【 0 0 0 4 】

H X と塩基の間での酸塩基反応によって、常に、所望のアミド各 1 分子と共に少なくとも 1 分子の塩が形成される。この方法は、商業的には複雑な分子（例、医薬品中の活性成分）に使用されるにすぎなかった。ジエチルアセトアミドなどの小分子の場合、かかる方法は、経済的に実行不可能である。

【 0 0 0 5 】

しかし、ジメチルアセトアミド（DMAc）生産の場合、ハロゲン化アルキルの代わりに、対応する三級アミン、即ちトリメチルアミン（TMA）からこの二級アミドを製造することも既知である。TMA は安価で、容易に入手可能な基質である。メチルアミン及びジメチルアミンが同時に生成されるので、用途が限定されていた。従って、TMA をリアクターにリサイクルし、プラントの規模及びエネルギー消費を増加させなければならない。よって、TMA からの DMAc の生産は、適切な産出品を提供し、親アミン生産設備に重要なエネルギー及び空間 / 時間の節約を提供し得る。

【 0 0 0 6 】

TMA からの DMAc の製造は、多数の特許に記載されている。ドイツ特許第 9 4 8 0 5 6 号は、触媒としての $(\text{NMe}_4)_2\text{CoBr}_2\cdot\text{I}_2$ による TMA と CO / H₂ からの DMAc の合成を報告している。例 6 では、200、680 バール下での 7 時間後の TMA の完全変換で DMAc の 90 % のみの収率が報告されている。高圧にもかかわらず、この方法で使用される触媒は、低い触媒活性を有するにすぎない。例 6 の方法で達成されるターンオーバー数（TOF - 変換生成物（TMA）モル数 / 触媒金属モル数 / 時）は生成物 5 モル / 触媒 1 モル / 時程度にすぎなかった。さらに、長い反応時間と非常に高い圧力がこの方法の産業利用を制限している。さらに、望ましくない副産物が生成される。TMA の代わりに反応性のより高いジメチル又はジエチルアニリンが使用されたドイツ特許第 9 4 8 0 5 6 号の例 1 において、触媒活性が幾分高めであっても、200 バールの低めの圧力で当該方法が実施された例 5 から明らかなように、他の点で触媒活性が著しく

低かったために、非常に高い圧力が必要とされた。

【 0 0 0 7 】

周知のカルボニル化触媒 $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ に基づいて、TMAをDMAcに変換する複数の方法が報告されている。しかし、このカルボニル錯体は、空気及び中程度の熱に不安定なため、取り扱いが困難である。この金属の分解時及び触媒サイクル中、毒性の高い揮発性金属種が形成される。しかし、米国特許第3407231号によれば、 $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ は、低めのCO圧の適用を可能にすると思われ、225、138バールで95%のTMA変換が達成されていた。当該特許の詳細な説明によれば、反応は、促進剤無添加で進行する。DMAcは、前記揮発性化合物除去後に反応混合物から99%の純度で回収される。しかし、16時間という非実用的反応時間が必要になる。この方法における触媒のTOFは非常に低く、即ち約0.7モルTMA/モル触媒/時のみである。欧州特許第0185823号は、 $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ と共に促進剤としての水の使用により、わずか5時間でTMAの92%変換を達成したことを報告している。当該プロセスは、温度250及び比較的高圧の172バール下で実施された。しかし、触媒活性はむしろまだ低く、即ち5モルTMA/モル触媒/時程度であった。さらに、DMAcに次いでDMF(1%)が形成される。これらのコバルト利用の方法に対して比較的高い触媒負荷が報告され、これがコバルト触媒のかなり低い活性によって説明可能である点は注目すべきである。

10

【 0 0 0 8 】

触媒としての他の金属による結果は、非常に乏しい。特公昭46-043527号は、260でのHgI₂触媒によるTMAとCOの反応から低収率のDMAcのみを報告している。三級アミンのカルボニル化の触媒として1の貴金属のみが使用される。特開平03-275656号は、270下、触媒としてRhCl₃、促進剤としてヨウ化メチルを使ったTMAの72%変換でDMAcの56%収率を報告している。副産物としてDMFとN-メチルアセトアミドがそれぞれ1%と4%の収率で形成される。ロジウム触媒の触媒活性は、上記のコバルト触媒よりもはるかに高い。実際、ロジウム触媒で達成可能なTOFは約19モルTMA/モル触媒/時であった。しかし、この高めの活性にもかかわらず、ロジウムは非常に高価な材料として知られているため、可能な産業設備の投資費用は依然としてかなり高い。そのため、触媒としてのロジウムの使用が当該方法の経済的魅力を制限している。最近、中国特許第101003491A号は、酷似条件下でのDMAcへのTMAの触媒変換のためのRhハロゲン化物のさらに少量又は等量のIrハロゲン化物の併用を報告した。

20

30

【 先行技術文献 】

【 特許文献 】

【 0 0 0 9 】

【 特許文献 1 】 欧州特許第0365382号

【 特許文献 2 】 ドイツ特許第948056号

【 特許文献 3 】 米国特許第3407231号

【 特許文献 4 】 欧州特許第0185823号

【 特許文献 5 】 特公昭46-043527号

【 特許文献 6 】 特開平03-275656号

【 特許文献 7 】 欧州特許第0365382号

40

【 発明の概要 】

【 発明が解決しようとする課題 】

【 0 0 1 0 】

本発明の目的は、良好又はさらに良好なロジウム代用物質である触媒を使用することから成る三級アミンをカルボニル化する方法であって、前記触媒がロジウムよりもそれほど高価でなく、ロジウム使用と同様のTOF又はロジウム使用よりも高めでもあるTOFの達成を可能にする、方法を提供することである。

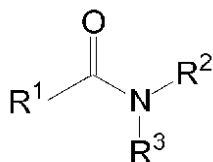
【 課題を解決するための手段 】

【 0 0 1 1 】

50

この目的は、本発明に従ってパラジウムを含む触媒を使用することによって達成される。そのため、本発明は、次式の二級アミド：

【化 1】



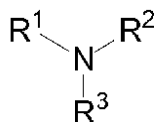
を製造する方法に関するものであって、

式中、 R^1 が芳香族基、又は、少なくとも 1 の炭素原子を含み、置換されてもされなくともよい直鎖又は枝分かれ脂肪属炭素鎖であり、

R^2 及び R^3 が、互いに独立して、芳香族基、又は、少なくとも 1 の炭素原子を含み、置換されてもされなくともよい別の直鎖又は枝分かれ脂肪属炭素鎖であるか、 R^2 及び R^3 はアミド窒素を含有する環状体を形成し、

本方法が、前記反応混合物中、パラジウムを含む触媒の存在下、及び、前記反応混合物で実質的に消費されないハロゲン含有促進剤の存在下において前記反応混合物中で一酸化炭素により次式の三級アミン：

【化 2】



をカルボニル化する工程を含む、方法に関する。

【0012】

パラジウムが、比較的安価な貴金属として、Rh 又は Ir などの高価な貴金属のものと同程度に良好な、又は、それらよりも優れてさえいる反応速度及び選択性でトリメチルアミンをジメチルアセトアミドにカルボニル化できることを、見出した。パラジウムによって、ロジウムと同等な、又は、ロジウムよりもはるかに優れた触媒活性 (TOF) が達成可能であった。さらに、触媒として Pd を使用して、高次三級アミン及び芳香族三級アミンも、対応する二級アミドへの良好な収率及び選択性でカルボニル化が可能であった。上述の全反応において、準当量のみを必要とする適切なハロゲン含有促進剤が使用される。よって、本発明は、対応する三級アミンからの二級アミドの完全な原子効率の合成について記載している。

【0013】

既に上で記した通り、欧州特許第 0365382 号は、中和塩基として三級アミンが使用可能なアミノカルボニル化反応での触媒としてのパラジウムの使用を開示している。しかし、これらのアミノカルボニル化反応では、前記三級アミンのカルボニル化は起こらないため、欧州特許第 0365382 号の技術の教示に基づいて、パラジウムがアミノカルボニル化触媒であるだけでなく適切な条件下で三級アミンカルボニル化の有効な触媒でもあることは、全く明らかでない。

【発明の効果】

【0014】

本発明の方法において、前記三級アミンは好ましくは次のターンオーバー数で、すなわち、少なくとも 9 モル、好ましくは少なくとも 19、より好ましくは少なくとも 30、最も好ましくは少なくとも 50 モル三級アミン / モルパラジウム / 時で、カルボニル化される。

【発明を実施するための形態】

【0015】

本発明に従った方法の好ましい実施形態では、前記反応混合物は、5000 ppm未満、好ましくは3000 ppm未満、より好ましくは1500 ppm未満、最も好ましくは750 ppm未満のパラジウムを含む。さらにより好ましい実施形態では、前記反応混合物は500 ppm未満、好ましくは250 ppm未満のパラジウムを含む。

【0016】

非常に驚くべきことに、濃度を低下させると、さらに具体的には前記反応物中の触媒量の低下時に同様又はわずかながら低めの反応速度が達成可能な程度まで濃度を低下させると、前記パラジウム触媒の触媒活性が増加することが判明した。少なめの触媒量が低コストをもたらし、さらに、当該触媒をリサイクル、回収するために必要な労作が少なめであることから、これは非常に重要な所見である。本発明に従った方法により、パラジウムが10 ppmの濃度で、又は、10 ppm未満の濃度でも、活性を示すことが、判明した。これは、Rh又はIrなどの他の貴金属についてより前には報告されておらず、Pdベースのカルボニル化法の経済性に有利である。パラジウムは、好ましくは少なくとも1 ppmの濃度、より好ましくは少なくとも10 ppmの濃度で添加される。

【0017】

パラジウムは、 PdCl_2 、 PdBr_2 、 PdI_2 、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 、 PdSO_4 、 $(\text{NH}_4)_2[\text{PdCl}_6]$ 、 $(\text{NH}_4)_2[\text{PdCl}_4]$ 、 PdC_2O_4 、 $\text{Pd}(\text{acac})_2$ として例示されるが、それらに限定されない無機塩の形態；オキサイドの形態、又は、 $\text{Pd}(\text{PPH}_3)_4$ として例示されるが、それに限定されない有機リガンド保持Pd(0)錯体の形態での添加が可能である。 $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ 、ジクロロエチレンジアミンパラジウム、ジクロロビスピリジンパラジウム、 $\text{Pd}(\text{TMA})_2\text{Cl}_2$ 、 $\text{Pd}(\text{NH}_3)_4\text{Cl}_2$ 、 $\text{Pd}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2$ などの前形成金属錯体も、触媒前駆体として添加可能である。一酸化炭素及びアミンは、遷移金属錯体のリガンドとしての挙動を示すことが既知である。触媒は、好ましくは、炭素、アルミナ、シリカ、ゼオライト、クレイ、多孔質ポリマー、ハイブリッドポリマーなどの支持体にパラジウムが付着する、担持触媒である。この用法で触媒活性がはるかに高いことが、見出された。この点は、おそらく、この不均質中の支持体にPd原子を固定することによってクラスター形成が回避されるという事実によって説明可能であろう。

【0018】

好ましくはハロゲン含有促進剤が前記反応混合物中に存在し、触媒金属に対して0.1よりも高いモル比、好ましくは1よりも高いモル比、より好ましくは5よりも高いモル比で存在する。この比率は、好ましくは10000よりも低く、より好ましくは2000よりも低い。

【0019】

前記反応混合物中に存在するハロゲン含有促進剤は、好ましくは式 R^1X のハロゲン化物を含み、式中、XはI、Br又はClであり、式 R^1X のハロゲン化物は好ましくは R^1I である。よって、ハロゲン化物上の炭化水素基、特にアルキル基又はアリール基は、好ましくはCO挿入が望ましいアミンの炭化水素基に相当する。適切なハロゲン化物は、ヨウ化物、臭化物又は塩化物であり、例えば、ヨウ化メチル、ヨウ化エチル、ヨウ化プロピル、ヨウ化ベンジル、ヨウ化フェニルなどである。ヨウ化アルキルで最良の結果が得られるが、対応する塩化物及び臭化物も使用可能である。

【0020】

このように、ハロゲン含有促進剤そのものを前記反応混合物に添加することが可能である。だが、*in situ*で前記促進剤を生成する化合物を前記反応混合物に添加することも可能である。例えば、ハロゲン化アルキル及びベンジルは、三級アミンと容易に反応しハロゲン化テトラアルキルアンモニウム塩を形成することが既知である。そのため、前記親ハロゲン化アルキルの代わりにこれらの塩も、前記反応系に添加できる。限定されないが、適切なハロゲン化テトラアルキルアンモニウム塩が、次のシリーズ：ヨウ化テトラメチルアンモニウム(TMAI)、ヨウ化テトラエチルアンモニウム、ヨウ化テトラプロ

10

20

30

40

50

ピルアンモニウム、ヨウ化テトラブチルアンモニウム、ヨウ化ベンジルトリメチルアンモニウム、及び、対応する塩化物及び臭化物、で理解できる。対応するハロゲン化テトラアルキルホスホニウムも、同じ目的で使用可能である。さらには、適用される反応条件下で反応混合物中にハロゲン化アルキル又はアリールを生成可能な他の物質が促進剤として使用可能である。これらの物質は、 I_2 、 Br_2 、 Cl_2 、 LiI 、 NaI 、 KI 、 HI として例示されるが、それらに限定されない。また、触媒サイクルに可能な中間体である式 $RCOX$ の酸ハロゲン化物も添加され、反応混合物中に促進剤を生成することができる。

【0021】

十分量の三級アミンが前記反応混合物に供給されると、通常の触媒活性下、当該反応混合物中で前記促進剤が再生される。これは、当該三級アミンがいわゆる準当量で添加可能であることを意味する。変換される三級アミンのモル数よりも低いモル数の促進剤が存在する。そのため、当該促進剤は、好ましくは、カルボニル化される前記三級アミンのモル当量よりも少ないモル当量で反応混合物に添加される。しかし、当該反応混合物で三級アミンが枯渇すると、副反応が起こり始め、これが促進剤消費の原因になり得る。

10

【0022】

前記促進剤の消費を避けるために、好ましくは 前記反応混合物は一級及び二級アミンを実質的に含まない。

【0023】

本発明に従った方法の好ましい実施形態では、三級アミン及び一酸化炭素は、好ましくは、反応混合物に連続供給され、前記反応混合物中で当該三級アミンが 0.1 重量% ~ 20 重量%、より好ましくは 0.1 重量% ~ 5 重量%、最も好ましくは 0.1 重量% ~ 2 重量% のレベルに維持される。

20

【0024】

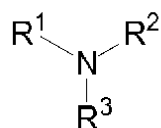
実際に、反応速度が三級アミン濃度に顕著に依存することが、判明した。ゼロに近いがゼロではない三級アミン濃度で、非常に高い反応速度及び優れた選択性が認められる。前記反応混合物に前記三級アミンを連続（又は間欠）供給して三級アミンレベルを保つリアクターで作業することによってこのような現象の長所を容易に生かすことができる。

【0025】

一般式：

【化3】

30



の三級アミンのカルボニル化のために、触媒 / 促進剤配合物が使用可能であり、

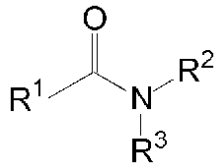
式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 は H ではなく、独立して炭素原子 1 個から 23 個までを含有する飽和又は不飽和、枝分かれ又は非枝分かれ炭素鎖、又は、芳香環である。当該炭素鎖は、例えば、フェニル基、アルコキシ、カルボキシ、アミド基で置換可能であり、よって、例えば、ベンジル基、2-メトキシエチル基、カルボキシメチル基から成ることができる。 R^2 及び R^3 は環構造を形成することもできる。さらに、 R^1 、 R^2 、 R^3 は、それらの鎖に、例えばエーテル結合のように酸素などのヘテロ原子を含有できる。このような鎖も「炭素鎖」とも表現される。ヘテロ原子数は炭素原子数に含まれない。

40

【0026】

次いで、得られたアミドは、少なくとも次式を有するアミド：

【化 4】



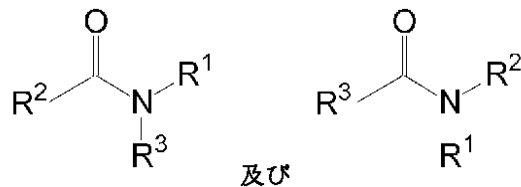
を含み、

式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 は親アミン同様に規定される。

【0027】

R^1 、 R^2 、 R^3 が同一でない場合、又は、ハロゲン含有促進剤が R^1 と異なる R^2 又は R^3 基を含む場合、得られるアミドは、1 個以上の次式のアミド：

【化 5】



を含むこともでき、

式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 は、やはり、親アミン同様に規定される。

【0028】

これらのアミドは、全て二級アミドである。本明細書では、「二級アミド」の表現は、アミドの N 上に水素を持たないアミドを意味する。

【0029】

ある特定の実施形態では、 R^1 、 R^2 、及び R^3 が、独立して、1 ~ 23 個の炭素原子、好ましくは 1 ~ 9 個の炭素原子を含有する直鎖又は枝分かれ脂肪族炭素鎖であり、当該炭素鎖は好ましくは置換されていない。前記 R^1 、 R^2 及び R^3 基は、好ましくは同一であり、より好ましくは全てメチル基である。

【0030】

別の特定の実施形態では、 R^1 は炭素原子 1 ~ 23 個、好ましくは 1 ~ 9 個を含有する直鎖又は枝分かれ脂肪族炭素鎖であり、 R^2 及び R^3 は、アミド窒素原子と一緒にアザ環を形成し、前記炭素鎖は、好ましくは置換されている。この例は、N - メチルピペリジンから生成される N - アセチルピペリジンである。

【0031】

なおも別の特定の実施形態では、 R^1 は炭素原子 1 ~ 23 個、好ましくは 1 ~ 9 個を含有する直鎖又は枝分かれ脂肪族炭素鎖であり、 R^2 及び R^3 は、アミン窒素原子と一緒にヘテロ環を形成し、このヘテロ環は、少なくとも 1 個の別のヘテロ原子、特に窒素又は酸素を有し、前記炭素鎖は好ましくは非置換型である。このような三級アミンの例は、カルボニル化の工程後に N - アセチルモルホリンを生成する N - メチルモルホリンである。

【0032】

別の特定の実施形態では、 R^1 及び R^2 は、それぞれ、炭素原子 1 ~ 23 個、好ましくは 1 ~ 9 個を含有する直鎖又は枝分かれ脂肪族炭素鎖であり、 R^3 は芳香族基、特にフェニル、又は、クロロフェニル、メトキシフェニル、フルオロフェニルなどの官能基化フェニル基、又は、炭素原子 1 ~ 23 個、好ましくは 1 ~ 9 個を含有し、芳香族基、特にフェニル基又は官能基化フェニル基で置換された直鎖又は枝分かれ脂肪族炭素鎖である。このような三級アミンの例は、カルボニル化後に N, N - ジメチル - 2 - フェニルアセトアミド及び N - メチル - N - ベンジル - 2 - フェニルアセトアミドを生成する N, N - ジメチル N - ベンジルアミンである。別の例は、N, N - ジメチルアニリンである。

【 0 0 3 3 】

反応は、20 パールよりも高い圧力、より好ましくは50 パールよりも高い圧力、CO 含有雰囲気下、密閉容器中で実施される。適用可能な合計圧力は、使用される設備のみに制限される。雰囲気はCOのみを含有することができ、又は、CO/H₂ 混合物であることができる。しかし、このようなCO/H₂ 混合物は、若干低めの活性及び選択性を生じる。高めの量のホルムアミドが副産物として生成される。

【 0 0 3 4 】

カルボニル化反応は、前記触媒が活性化する温度よりも高い温度で実施される。この温度は、三級アミンのタイプに依存する。芳香族アミンの場合この最低温度は、一般に低めであるが、アルキルアミンの場合は一般に高めである。酸素などのヘテロ原子を含有するアミンは、中間的挙動を示す。この異なる活性化温度について可能性のある説明は、芳香族アミンが非常に効率的なリガンドであり、低めの温度で活性のある錯体を生じると思われるがアルキルアミンは関連する触媒系を得るために高めの温度をしばしば必要とする、ということである。カルボニル化の工程は、特に三級アミンが芳香族でない場合、120 よりも高温、より好ましくは180 よりも高温で実施される。

【 0 0 3 5 】

触媒活性化に必要とされる温度を越えると、温度上昇時に前記触媒系の活性が増加する。しかし、当該温度は、好ましくは、285 よりも低温で維持される。それは、285 よりも高温では若干の選択性の低下が認められたためである。

【 0 0 3 6 】

反応媒質は、好ましくは溶媒を含有する。有利な点として、生成物のアミドが溶媒として使用される。しかし、予想生成物アミド以外のアミドも使用可能である。NMP が溶媒として使用される場合、優れた結果が得られる。

【 0 0 3 7 】

適切な反応条件下で現触媒系を使用すると、形成される副産物の量が驚くほど少ない。主要副産物アミドは、1 個のアルキル又はアリール基を失った対応する一級アミド（特に対応するN-アルキルアルキルアミド（N-alkyl alkyl amide））である。他の副産物は、カルボン酸、ニトリル、ホルムアミドを含む。後者は、二級アミン及び一酸化炭素から形成される。

【実施例】

【 0 0 3 8 】

（例 1）

50 mL オートクレーブに触媒0.45 mmol 及び適切なハロゲン含有促進剤4.3 mmol を投入する。容器閉鎖後、一酸化炭素で4回フラッシュする（10 パール）。次いで、シリンジを使ってセプタム経由で7.3 質量% TMA のNMP 溶液17.5 mL を添加する。よって、当該混合液は、2736 ppm の触媒金属を含有する。それを室温で10 分間激しく攪拌し、一酸化炭素65 パールを充填する。当該反応混合液を24 分間で240 まで加熱する。反応終了時、当該混合液を0 まで冷却し、適切に脱気し、GC で分析する。本例は、他のヨウ化金属源配合物と比較してPdCl₂/TMAI のより高い活性及び選択性を示している。本例は、特に、より安価なPd 触媒によって、より高価なRh 触媒と同等の触媒活性、又は、それよりも高い触媒活性さえも得られることを示している。

【表 1】

触媒	促進剤	時間 (分)	収率 (%)					TOF (時 ⁻¹)
			DMAc	MMAc	DMF	AcN	HOAc	
PdCl ₂	TMAI	130	96.0	0.0	0.0	0.0	5.2	24
PdCl ₂	MeI	50	83.9	3.5	0.0	0.0	14.7	87
PdCl ₂	I ₂	96	63.7	18.0	1.1	1.9	5.9	23
[(C ₆ H ₅) ₃ P] ₄ Pd	TMAI	216	67.0	6.1	1.5	0.0	12.2	9
RhCl ₃	TMAI	114	94.3	0.4	0.5	0.0	10.9	22
AuCl ₃	TMAI	156	19.8	2.1	0.0	0.0	0.0	3
H ₂ IrCl ₃	TMAI	191	39.8	1.4	5.2	0.0	0.0	6

DMAc: N, N-ジメチルアセトアミド、MMAc: N-メチルアセトアミド、DMF: N, N-

ジメチルホルムアミド、ACN: アセトニトリル、HOAc: 酢酸

【 0 0 3 9 】

(例 2)

これらの実験は、触媒として PdCl₂、促進剤として TMAI (Pd に対する TMAI = 10) 及び溶媒として NMP で実施した。初めに、50 mL オートクレーブに 0.45 mmol の PdCl₂ 及び 4.3 mmol の TMAI を投入する。容器閉鎖後、一酸化炭素で 4 回フラッシュする (10 バール)。次いで、シリンジを使ってセブタム経由で反応体の NMP 溶液 17.5 mL を添加する。当該混合物を、室温で 10 分間激しく攪拌し、及び一酸化炭素 65 バールを充填する。表中で他に規定されない限り、当該反応混合液を 24 分間で 240 °C まで加熱する。反応終了時、当該混合液を 10 °C まで冷却し、適切に脱気し、GC で分析する。本例は、数種の三級アミンのカルボニル化に我々の触媒系が使用可能であることを示している。

【表 2】

反応体 (% in NMP)	反応時間 (min)	変換率 (%)	主生成物の収率 (mol %)
DMAc* (12.0)	75	100	92% N-メチル-N-フェニルアセトアミド
DMEA (7.3)	77	100	74% N-メチル-N-エチルアセトアミド 21% N, N-ジエチルアセトアミド
TEA (12.1)	140	100	43% N, N-ジエチルアセトアミド 37% N, N-ジエチルプロピオンアミド 12% N-メチル-N-エチルアセトアミド
N, N-ジメチル ノニルアミン (17.0)	170	100	67% N-メチル-N-ノニルアセトアミド
N-メチル ピペリジン (9.9)	180	88	75% N-アセチルピペリジン
N-メチル モルホリン (10.0)	90	100	60% N-アセチルモルホリン
N, N-ジメチル-N-ベンジルアミン (13.5)	210	77	18% N, N-ジメチル-2-フェニルアセトアミド 8% N-メチル-N-ベンジル-2-フェニルアセトアミド

*190°C で反応実施

DMAc: N, N-ジメチルアニリン、DMEA: ジメチルエチルアミン、トリエチルアミン

【 0 0 4 0 】

(例 3)

50 mLオートクレーブに0.45 mmolのPdCl₂及び4.3 mmolのTMAIを投入する。容器閉鎖後、一酸化炭素で4回フラッシュする(10バール)。次いで、シリンジを使ってセプタム経由で7.3質量%又は8.3質量%のTMAのNMP溶液又はDMAc溶液17.5 mLを添加する。当該混合物を室温で10分間激しく攪拌し、及び一酸化炭素65バールを充填する。当該反応混合物を240℃まで加熱し、減圧によってCO消費量をモニターした。約50%変換時、当該反応混合物を0℃まで冷却し、適切に脱気し、GCで分析した。本例は、NMPに加えて、この反応の溶媒としてDMAcも使用可能であることを示している。

10

【表 3】

溶媒	t(分)	選択性(%)			
		DMAc	MMAc	DMF	HOAc
NMP	85	94.5	0.3	0.0	5.2
DMAc	65	94.5	1.0	2.1	2.4

【 0 0 4 1 】

20

(例 4)

本例は、触媒濃度を低下させることによって触媒活性を高めることが可能であることを実証している。

【 0 0 4 2 】

50 mLオートクレーブに触媒として適量(表参照)のPdCl₂及び適切な促進剤として4.3 mmolのTMAIを投入する。容器閉鎖後、一酸化炭素で4回フラッシュする(10バール)。次いで、シリンジを使ってセプタム経由で7.0質量%のTMAのNMP溶液17.5 mLを投入する。当該混合物を、室温で10分間激しく攪拌し、及び一酸化炭素65バールを充填する。当該反応混合物を24分間で240℃まで加熱する。その時点から、CO圧9バールを消費する時間をモニターした(t₉)。当該混合物を完全変換するまで反応させた。反応終了時、当該混合物を0℃まで冷却し、適切に脱気し、GCで分析する。本例は、Pd触媒の活性が、当該触媒の濃度増加とともに、より少ない量の触媒で実質的に同量のアミドを生成できる程度までかなり増加することを示している。

30

【表 4】

[Pd] (ppm)	TOF (時 ⁻¹)	t ₉ (分)	DMAc収率%
377	158	86	94
171	238	105	90
41	1100	118	97

40

【 0 0 4 3 】

(例 5)

本例は、前記反応における低濃度での不均質化パラジウムの実用化を実証している。

【 0 0 4 4 】

本例の触媒として、Pd交換Yゼオライトを使用する。当該触媒は、PdCl₂(NH₃)₄水性溶液中でNaYゼオライトを14時間攪拌することによって生成される。このようにして得られるゼオライトは、1グラム当たり0.03 mmolのPdを含有すると分かった。

【 0 0 4 5 】

50

50 mLオートクレーブに適切な触媒と4.3 mmolの適切な促進剤TMAIを投入する。容器閉鎖後、一酸化炭素で4回フラッシュする(10バール)。次いで、シリンジを使ってセプタム経由で7.1質量%のTMAのNMP溶液17.5 mLを投入する。当該混合物を、室温で10分間激しく攪拌し、及び一酸化炭素65バールを充填する。当該反応混合物を24分間で240℃まで加熱する。その時点から、CO圧9バールを消費する時間をモニターした(t9)。次いで、当該混合物を0℃まで冷却し、適切に脱気し、GCで分析する。

【表5】

[Pd] (ppm)	TOF (時 ⁻¹)	t9 (分)	変換率%
52	2340	57	59

10

【0046】

(例6)

触媒のリサイクル

磁気結合攪拌器、サンプリングチューブ及び供給容器を備えた1 LのParr反応器にNMP(252.2 g)、TMAI(11.4 g、57 mmol)及びPdCl₂(1.18 g、6.7 mmol)を添加した。反応器閉鎖後、COで3回フラッシュした。次いで、20.1 g(0.34 mol)のTMAを前記供給容器から添加し、圧力をCOで約60バールにした。当該反応混合物を240℃まで加熱し、圧力低下からCO消費量をモニターした。約80%変換時、前記反応混合物を冷却した。2回目の試みを開始するために、TMAをさらに追加し、圧力を再調整し、前記混合物を再加熱した。3回目の試み後、分析により、4回目の試みを実施するのに十分なTMAが依然として存在することが明らかであった。

20

【0047】

下表の結果は、PdCl₂及びTMAIが優れた選択性を維持しながら、リサイクル可能な真の触媒系として作用することを示している。両種とも、準当量で使用可能である。

【表6】

試み	添加TMA	反応混合物組成				
		TMA	DMAc	MMAc	DMF	HOAc
1	20.1 g	1.65%	6.66%	0.04%	0.02%	0.11%
2	20.2 g	3.80%	11.36%	0.05%	0.21%	0.09%
3	19.4 g	8.15%	14.06%	0.09%	0.46%	0.08%
4	0 g	0.24%	19.69%	0.16%	0.54%	0.09%

30

【0048】

(例7a及びb)

本例は、前記触媒の活性に対するTMA濃度の影響を示している。

40

【0049】

1 L圧力リアクターに、TMA及びCOを等モル流で同様に供給し、前記反応系の総圧力を一定に保った。この方法で、TMA及びCOをそれらが消費される速度でリアクターに供給する。生成物をリアクターから除かず、反応を半連続的に進行させた。ある実験は、TMA濃度を6%付近に維持するように実施された(実験7a)。第二の実験ではTMA濃度は、約1%に維持された(実験7b)。両事例において、総圧力は90バール、温度は260℃、反応溶媒はNMPであった。触媒及び促進剤として同様の量のPdCl₂及びTMAIが使用された(表参照)。最後に、反応混合物は冷却され、GCで分析された。両事例において、DMAcの収率はほぼ定量的であった。2種の主要な副生成物を表に示す。最終TMA濃度が測定され、反応が所望のTMA濃度で進行することを確認した

50

。

【表 7】

	実験 7a	実験 7b
[Pd] (ppm)	122	104
TMAI/Pd	224	228
総反応時間 (時)	6	2.5
TOF (時 ⁻¹)	448	2277
DMF収率 (%)	1.1	0.3
MMAc収率 (%)	0.6	0.1
TMA最終濃度 (%)	5.3%	0.64%

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
B 0 1 J	31/22	(2006.01)	B 0 1 J 31/22 Z
B 0 1 J	27/13	(2006.01)	B 0 1 J 27/13 Z
C 0 7 B	61/00	(2006.01)	C 0 7 B 61/00 3 0 0

(74)代理人 100117569
弁理士 亀岡 幹生

(74)代理人 100122655
弁理士 浅野 裕一郎

(74)代理人 100149799
弁理士 上村 陽一郎

(72)発明者 スラスラ、モンデール
ベルギー国、オウブ - ヘヴェルレー、ドルプスシュトラート、7 0

(72)発明者 ジャコブス、ピエール
ベルギー国、ゴーイク、シュトリーランドシュトラート 1 0 4

(72)発明者 セルス、ベルト
ベルギー国、バレン、ツィルヴェルベルクドレーフ 3 0

(72)発明者 ティエレン、マリア、クリスティーナ、ジャコバ
ベルギー国、リンデン、ポブリーレンラーン 1

(72)発明者 モーネン、クリストフ
ベルギー国、ハンメ、ツォゲ 3 6

(72)発明者 ローズ、ピーター
ベルギー国、シント - マルテンス - ラーテム、アントーン ドゥ ペッセロイラーン 1 8

(72)発明者 ヴァンデン アインデ、イヴァン
ベルギー国、ゲント、ノールドシュトラート 1、パス 1 5

審査官 井上 典之

(56)参考文献 特開昭 6 1 - 1 7 2 8 5 5 (J P , A)
特開平 0 3 - 2 7 5 6 5 6 (J P , A)
特公昭 5 4 - 0 1 1 2 8 6 (J P , B 1)
特公昭 4 6 - 0 4 3 5 2 7 (J P , B 1)
特公昭 4 6 - 0 4 3 5 2 6 (J P , B 1)
特開平 0 2 - 1 3 4 3 3 1 (J P , A)
MURAHASHI , S. , ET AL. , "Palladium-catalysed Carbonylation of Allylamines" , JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY , CHEMICAL COMMUNICATIONS , 1 9 8 8 年 , NO.24 , PP.1578-1579
日本化学会編, 第4版 実験化学講座22 有機合成IV - 酸・アミノ酸・ペプチド - , 日本, 丸善株式会社, 1 9 9 2 年 1 1 月 3 0 日, 161頁, 1・7・4 酸アミド基の導入による合成 a. 一酸化炭素を用いるカルボニル化による合成

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)
C 0 7 C 2 3 1 /
C 0 7 C 2 3 3 /
C A / R E G I S T R Y (S T N)