

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6909096号
(P6909096)

(45) 発行日 令和3年7月28日(2021.7.28)

(24) 登録日 令和3年7月6日(2021.7.6)

(51) Int.Cl.

F I

B O 1 J 31/02 (2006.01)

B O 1 J 31/02 1 O 2 Z

B O 1 J 31/40 (2006.01)

B O 1 J 31/40 Z

C O 7 C 233/13 (2006.01)

C O 7 C 233/13

C O 7 C 231/02 (2006.01)

C O 7 C 231/02

C O 7 C 233/08 (2006.01)

C O 7 C 233/08

請求項の数 5 (全 29 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2017-156990 (P2017-156990)
 (22) 出願日 平成29年8月16日(2017.8.16)
 (65) 公開番号 特開2019-34274 (P2019-34274A)
 (43) 公開日 平成31年3月7日(2019.3.7)
 審査請求日 令和2年2月18日(2020.2.18)

(73) 特許権者 000173913
 公益財団法人微生物化学研究会
 東京都品川区上大崎3丁目14番23号
 (74) 代理人 100107515
 弁理士 廣田 浩一
 (74) 代理人 100107733
 弁理士 流 良広
 (74) 代理人 100115347
 弁理士 松田 奈緒子
 (72) 発明者 熊谷 直哉
 東京都品川区上大崎3丁目14番23号
 公益財団法人微生物化学研究会内
 (72) 発明者 クリストファー・ロデリック・オウビ
 東京都品川区上大崎3丁目14番23号
 公益財団法人微生物化学研究会内
 最終頁に続く

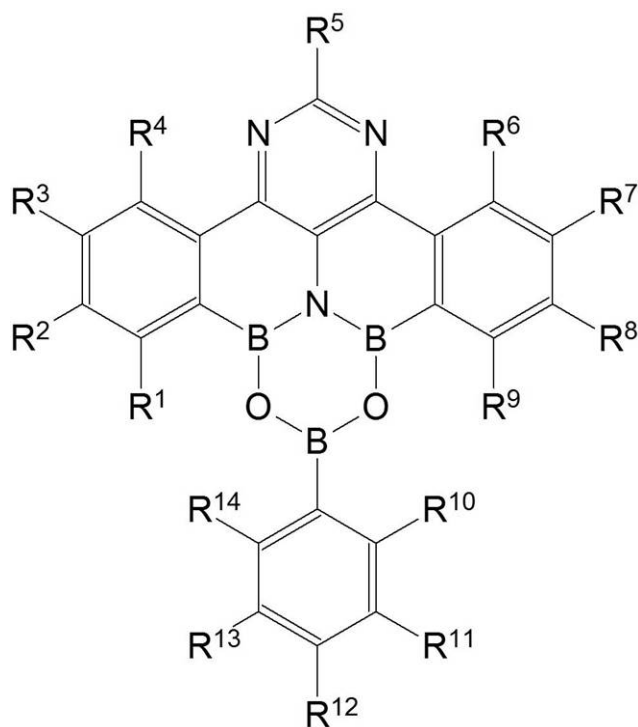
(54) 【発明の名称】 触媒、アミド結合の形成方法、及びアミド化合物の製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記一般式(1)で表されることを特徴とするアミド結合形成反応用触媒。

【化 1】



一般式(1)

ただし、前記一般式(1)中、 $R^1 \sim R^{14}$ は、それぞれ独立して、水素原子、及び置換基のいずれかを表す。

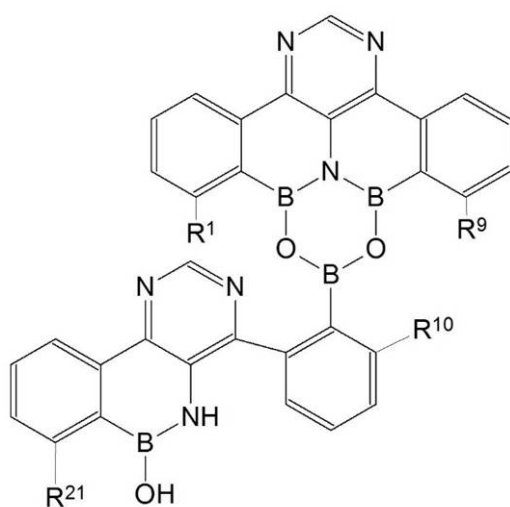
【請求項 2】

前記置換基が、電子供与性基、又は電子吸引性基である請求項 1 に記載の アミド結合形成反应用触媒。

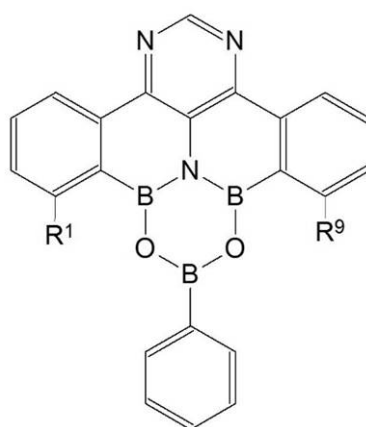
【請求項 3】

下記一般式(1A)及び下記一般式(1B)のいずれかで表される請求項 1 から 2 のいずれかに記載の アミド結合形成反应用触媒。

【化 2】



一般式(1A)



一般式(1B)

ただし、前記一般式(1A)中、 R^1 、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{21} は、それぞれ独立して、水素原子、電子供与性基、及び電子吸引性基のいずれかを表す。

ただし、前記一般式(1B)中、 R^1 及び R^9 は、それぞれ独立して、水素原子、電子供与性基、及び電子吸引性基のいずれかを表す。

【請求項 4】

カルボン酸化合物のカルボキシル基と、アミン化合物のアミノ基とを請求項 1 から 3 の

10

20

30

40

50

いずれかに記載のアミド結合形成反応用触媒の存在下で反応させてアミド結合を形成することを特徴とするアミド結合の形成方法。

【請求項 5】

カルボン酸化合物と、アミン化合物とを、請求項 1 から 3 のいずれかに記載のアミド結合形成反応用触媒の存在下で反応させてアミド化合物を得ることを特徴とするアミド化合物の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、新規な触媒、並びにそれを用いたアミド結合の形成方法、及びそれを用いたアミド化合物の製造方法に関する。

10

【背景技術】

【0002】

アミド結合は、タンパク質等の生体高分子やナイロン等の合成高分子の基本構成単位であるほか、合成医薬品の 25% に含まれる。そのため、アミド結合形成反応は、産業上の有用性が非常に高い（非特許文献 1 参照）。

【0003】

アミド結合形成反応は、通常、化学量論上の活性化剤を用いて実施される。そのため、所望のアミドが生成する一方で、廃棄物を大量に副生するという問題がある。

そこで、アメリカ化学会グリーンケミストリー部に所属する複数の製薬会社からなるワーキンググループは、2006 年に「廃棄物の少ないアミド結合形成反応」をもっとも開発の望まれる反応に選定している（非特許文献 2 参照）。

20

【0004】

そこで、近年、触媒的アミド結合形成反応が検討され、提案されている（非特許文献 3 参照）。

例えば、酵素触媒を用いる反応が提案されている。しかし、この反応では、酵素に対する基質の適用範囲が限定的であるという問題がある。

例えば、金属触媒を用いる反応が提案されている。しかし、この反応では、150 程度の高温を要するという問題がある。

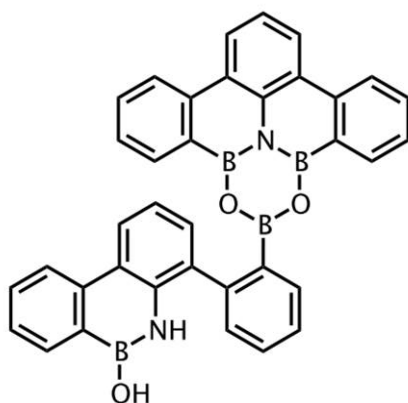
例えば、ホウ酸、芳香族ボロン酸、又は芳香族ボリン酸を触媒として用いる反応が提案されている（非特許文献 4 参照）。しかし、この方法では、触媒を基質に対して 10 mol% 程度使用し、収率が 50% ~ 60% 程度である。特に、基質の適用範囲が限定的である点、具体的には、立体的に嵩高い基を有する基質の反応には適さない点で問題がある。

30

【0005】

本発明者らは、アミド結合形成反応に使用でき、使用する反応において高温を要さず、かつ基質の適用範囲が広い触媒として、下記構造式で表される触媒を提案している（非特許文献 5 参照）。

【化 1】



40

【0006】

50

この触媒は、アミド結合形成反応に使用でき、使用する反応において高温を要さず、かつ基質の適用範囲が広い触媒であるものの、触媒の合成において高価な修飾ホウ素試薬を必要とし、かつ多段階での合成を要し、改良の余地がある。

また、この触媒は、アミド結合形成反応後に回収して、再利用することが難しい乃至はできない。

【0007】

したがって、アミド結合形成反応に使用でき、使用する反応において高温を要さず、かつ基質の適用範囲が広いことに加えて、少工程で合成でき、安価に製造可能であり、更には、回収及び再利用が可能な触媒が求められているのが現状である。

【先行技術文献】

10

【非特許文献】

【0008】

【非特許文献1】J. Med. Chem., 2011, 54, 3451.

【非特許文献2】Green Chem., 2007, 5, 411.

【非特許文献3】Chem. Soc. Rev., 2014, 43, 2714.

【非特許文献4】J. Org. Chem., 2012, 77, 8386.

【非特許文献5】Nature Chemistry 9, 571-577 (2017)

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

20

【0009】

本発明は、従来における前記諸問題を解決し、以下の目的を達成することを課題とする。即ち、本発明は、アミド結合形成反応に使用でき、使用する反応において高温を要さず、かつ基質の適用範囲が広いことに加えて、少工程で合成でき、安価に製造可能であり、更には、回収及び再利用が可能な触媒を提供すること、並びにその触媒を用いたアミド結合の形成方法、及びその触媒を用いたアミド化合物の製造方法を提供することを目的とする。

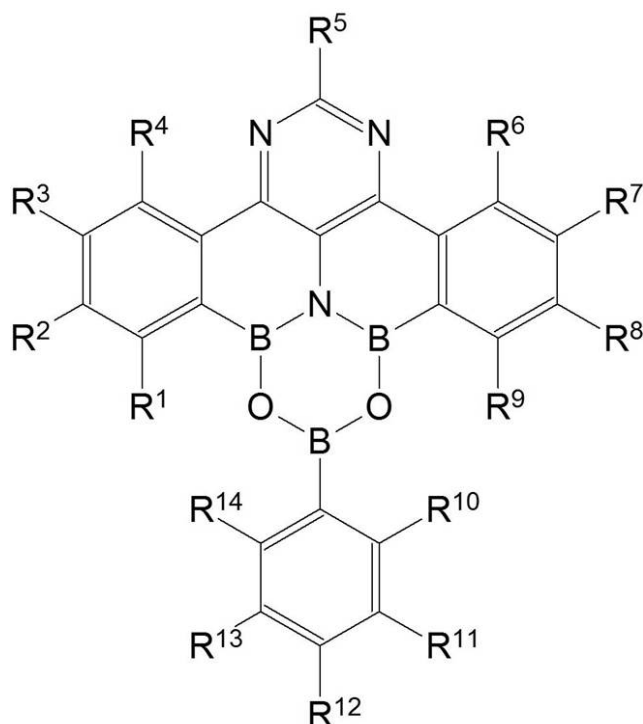
【課題を解決するための手段】

【0010】

前記課題を解決するための手段としては、以下の通りである。即ち、
本発明の触媒は、下記一般式(1)で表される。

30

【化 2】



一般式(1)

ただし、前記一般式(1)中、 $R^1 \sim R^{14}$ は、それぞれ独立して、水素原子、及び置換基のいずれかを表す。

【0011】

本発明のアミド結合の形成方法は、カルボン酸化合物のカルボキシル基と、アミン化合物のアミノ基とを本発明の前記触媒の存在下で反応させてアミド結合を形成することを特徴とする。

【0012】

本発明のアミド化合物の製造方法は、カルボン酸化合物と、アミン化合物とを、本発明の前記触媒の存在下で反応させてアミド化合物を得ることを特徴とする。

【発明の効果】

【0013】

本発明によれば、従来における前記諸問題を解決し、前記目的を達成することができ、アミド結合形成反応に使用でき、使用する反応において高温を要さず、かつ基質の適用範囲が広いことに加えて、少工程で合成でき、安価に製造可能であり、更には、回収及び再利用が可能な触媒を提供すること、並びにその触媒を用いたアミド結合の形成方法、及びその触媒を用いたアミド化合物の製造方法を提供することができる。

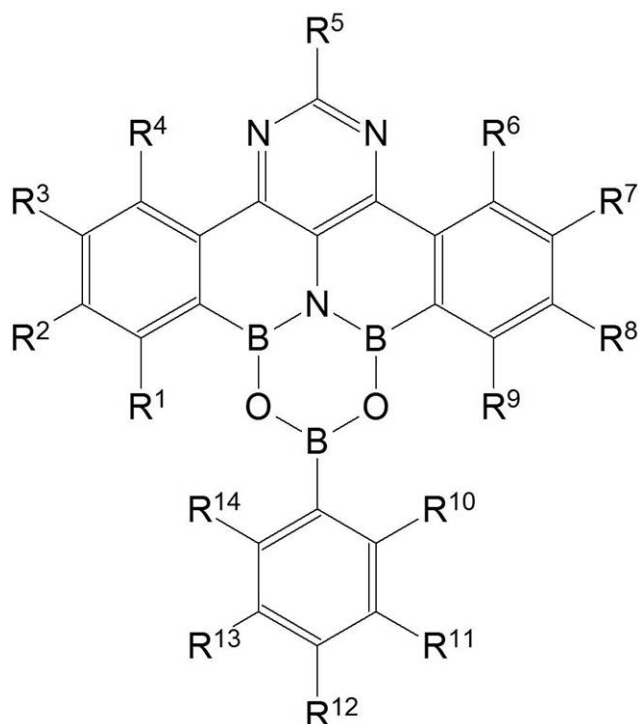
【発明を実施するための形態】

【0014】

(触媒)

本発明の触媒は、下記一般式(1)で表される。

【化 3】



一般式(1)

ただし、前記一般式(1)中、 $R^1 \sim R^{14}$ は、それぞれ独立して、水素原子、及び置換基のいずれかを表す。

【0015】

<置換基>

前記置換基としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、電子供与性基、電子吸引性基などが挙げられる。

前記触媒は、前記一般式(1)において、 $R^1 \sim R^{14}$ に電子供与性基、又は電子吸引性基を有していても、アミド結合形成反応における触媒として機能する。

【0016】

<<電子供与性基>>

前記電子供与性基としては、例えば、アルキル基、ヒドロキシル基、メルカプト基、アルキルオキシ基、アシルオキシ基、スルホニルオキシ基、アルコキシカルボニルオキシ基、アリールオキシカルボニルオキシ基、アルキルチオ基、アミノ基、モノ又はジ置換アミノ基などが挙げられる。

【0017】

前記アルキル基としては、炭素数1~20のアルキル基が好ましく、炭素数1~12のアルキル基がより好ましく、炭素数1~6のアルキル基が特に好ましい。

前記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、s-ブチル基、t-ブチル基、ヘキシル基、デシル基、ドデシル基、テトラデシル基、ヘキサデシル基などが挙げられる。

【0018】

前記アルキルオキシ基としては、炭素数1~20のアルキルオキシ基が好ましく、炭素数1~12のアルキルオキシ基がより好ましく、炭素数1~6のアルキルオキシ基が特に好ましい。

前記アルキルオキシ基としては、例えば、メトキシ基、エトキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、t-ブトキシ基、ヘキシルオキシ基、オクチルオキシ基、デシルオキシ基、ドデシルオキシ基、テトラデシルオキシ基、オクタデシルオキシ基などが挙げられる。

【0019】

前記アシルオキシ基としては、炭素数1~20のアシルオキシ基が好ましく、炭素数1~12のアシルオキシ基がより好ましく、炭素数1~6のアシルオキシ基が特に好ましい

10

20

30

40

50

。

前記アシルオキシ基としては、例えば、ホルミルオキシ基、アセチルオキシ基、プロピオニルオキシ基、ベンゾイルオキシ基などが挙げられる。

【0020】

前記スルホニルオキシ基としては、例えば、ベンゼンスルホニルオキシ基、p - トルエンスルホニルオキシ基などが挙げられる。

【0021】

前記アルコキシカルボニルオキシ基としては、炭素数2 ~ 21のアルコキシカルボニルオキシ基が好ましく、炭素数2 ~ 13のアルコキシカルボニルオキシ基がより好ましく、炭素数2 ~ 7のアルコキシカルボニルオキシ基が特に好ましい。

10

【0022】

前記アリールオキシカルボニルオキシ基としては、例えば、フェニルオキシカルボニルオキシ基などが挙げられる。

【0023】

前記アルキルチオ基としては、炭素数1 ~ 20のアルキルチオ基が好ましく、炭素数1 ~ 12のアルキルチオ基がより好ましく、炭素数1 ~ 6のアルキルチオ基が特に好ましい。

。

【0024】

前記モノ又はジ置換アミノ基としては、モノ又はジアルキルアミノ基、アシルアミノ基、スルホニルアミノ基などが挙げられる。

20

【0025】

< < 電子吸引性基 > >

前記電子吸引性基としては、例えば、ハロゲン原子、ハロアルキル基、アリール基、カルボキシル基、アルキルオキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基、アシル基、シアノ基、ニトロ基、スルホ基、アルキルオキシスルホニル基などが挙げられる。

【0026】

前記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、ヨウ素原子などが挙げられる。

【0027】

前記ハロアルキル基としては、炭素数1 ~ 20のハロアルキル基が好ましく、炭素数1 ~ 12のハロアルキル基がより好ましく、炭素数1 ~ 6のハロアルキル基が特に好ましい。

。

前記ハロアルキル基としては、例えば、フルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、クロロメチル基、ジクロロメチル基、トリクロロメチル基、プロモメチル基などが挙げられる。

【0028】

前記アリール基としては、例えば、フェニル基、トリル基、キシリル基、ナフチル基などが挙げられる。

【0029】

前記アルキルオキシカルボニル基としては、炭素数1 ~ 20のアルキルオキシカルボニル基が好ましく、炭素数1 ~ 12のアルキルオキシカルボニル基がより好ましく、炭素数1 ~ 6のアルキルオキシカルボニル基が特に好ましい。

30

前記アルキルオキシカルボニル基としては、例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、t - ブトキシカルボニル基、ヘキシルオキシカルボニル基などが挙げられる。

【0030】

前記アリールオキシカルボニル基としては、炭素数6 ~ 20のアリールオキシカルボニル基が好ましい。

前記アリールオキシカルボニル基としては、例えば、フェニルオキシカルボニル基、ナ

40

50

フチルオキシカルボニル基などが挙げられる。

【 0 0 3 1 】

前記アラルキルオキシカルボニル基としては、炭素数 7 ~ 2 1 のアラルキルオキシカルボニル基が好ましい。

前記アラルキルオキシカルボニル基としては、例えば、ベンジルオキシカルボニル基などが挙げられる。

【 0 0 3 2 】

前記アシル基としては、炭素数 1 ~ 2 0 のアシル基が好ましく、炭素数 1 ~ 1 2 のアシル基がより好ましく、炭素数 1 ~ 6 のアシル基が特に好ましい。

前記アシル基としては、脂肪族アシル基、芳香族アシル基などが挙げられる。

前記アシル基としては、例えば、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、パレリル基、ピバロイル基、ヘキサノイル基、ベンゾイル基、ナフトイル基などが挙げられる。

【 0 0 3 3 】

前記アルキルオキシスルホニル基としては、炭素数 1 ~ 2 0 のアルキルオキシスルホニル基が好ましく、炭素数 1 ~ 1 2 のアルキルオキシスルホニル基がより好ましく、炭素数 1 ~ 6 のアルキルオキシスルホニル基が特に好ましい。

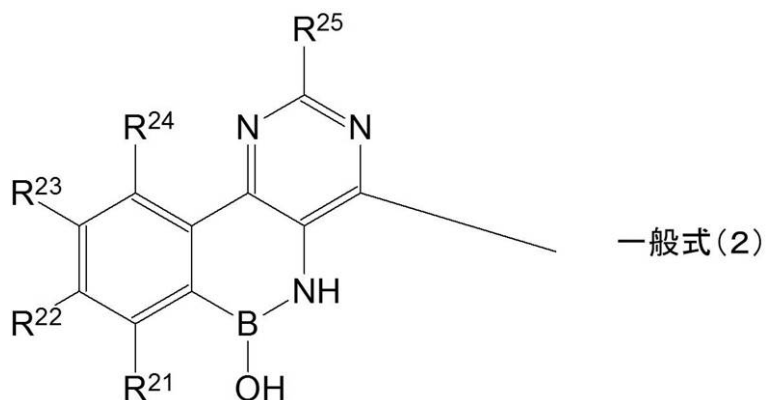
前記アルキルオキシスルホニル基としては、例えば、メトキシスルホニル基、エトキシスルホニル基などが挙げられる。

【 0 0 3 4 】

- R^{1 0} 及び R^{1 4} -

更に、R^{1 0} 及び R^{1 4} のいずれかは、電子吸引性基としての下記一般式 (2) で表される基であってもよいし、電子吸引性基としての下記一般式 (3) で表される基であってもよい。

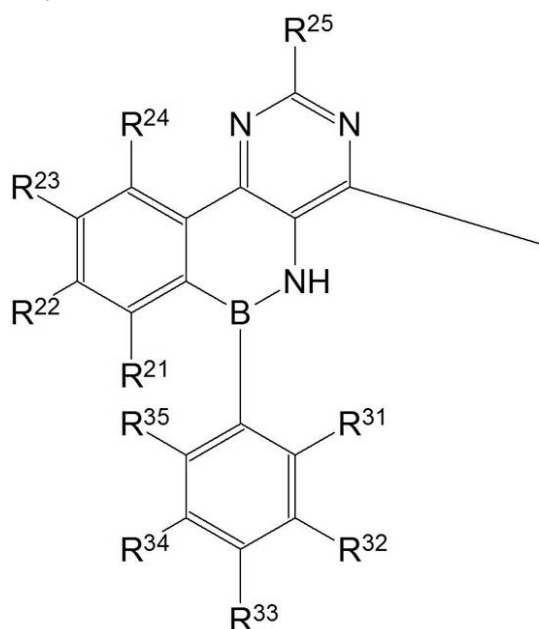
【 化 4 】



ただし、前記一般式 (2) 中、R^{2 1} ~ R^{2 5} は、それぞれ独立して、水素原子、及び置換基のいずれかを表す。

前記置換基としては、例えば、前記一般式 (1) における置換基の説明で例示した置換基が挙げられる。

【化 5】



一般式(3)

10

ただし、前記一般式(3)中、 $R^{21} \sim R^{25}$ 、及び $R^{31} \sim R^{35}$ は、それぞれ独立して、水素原子、及び置換基のいずれかを表す。

20

前記置換基としては、例えば、前記一般式(1)における置換基の説明で例示した置換基が挙げられる。

【0035】

例えば、 $R^{21} \sim R^{25}$ は、以下の基が挙げられる。

R^{21} は、 R^1 と同じ基である。

R^{22} は、 R^2 と同じ基である。

R^{23} は、 R^3 と同じ基である。

R^{24} は、 R^4 と同じ基である。

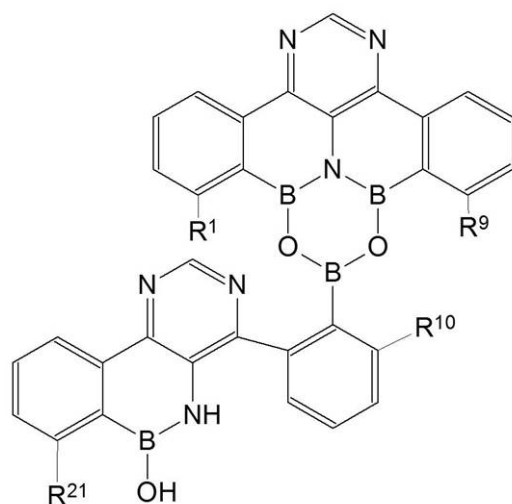
R^{25} は、 R^5 と同じ基である。

【0036】

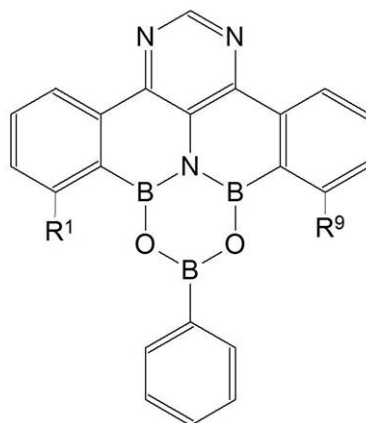
前記一般式(1)で表される触媒としては、例えば、下記一般式(1A)で表される触媒、下記一般式(1B)で表される触媒が好ましい。

30

【化 6】



一般式(1A)



一般式(1B)

40

ただし、前記一般式(1A)中、 R^1 、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{21} は、それぞれ独立して、水素原子、電子供与性基、及び電子吸引性基のいずれかを表す。 R^1 、 R^9 、 R^{10}

50

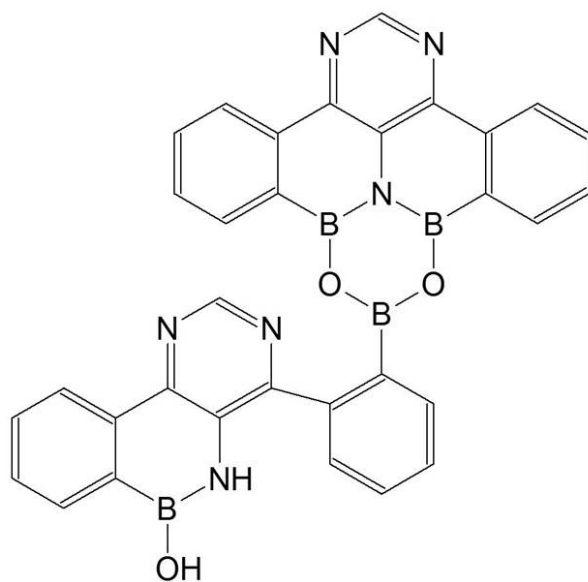
、及び R^{21} は、同じ基であることが好ましい。

ただし、前記一般式 (1B) 中、 R^1 及び R^9 は、それぞれ独立して、水素原子、電子供与性基、及び電子吸引性基のいずれかを表す。

【0037】

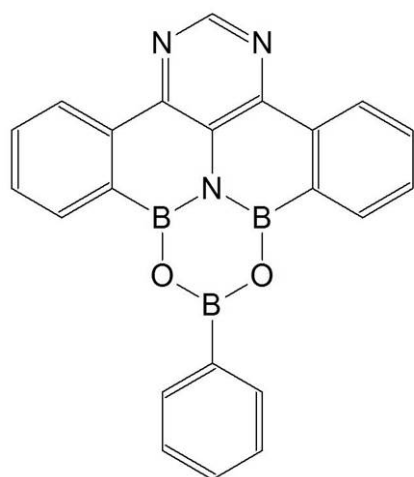
前記一般式 (1) で表される触媒としては、例えば、下記構造式 (1A) で表される触媒、下記構造式 (1B) で表される触媒などが挙げられる。もちろん、本発明の触媒は下記構造式に限定されない。

【化7】



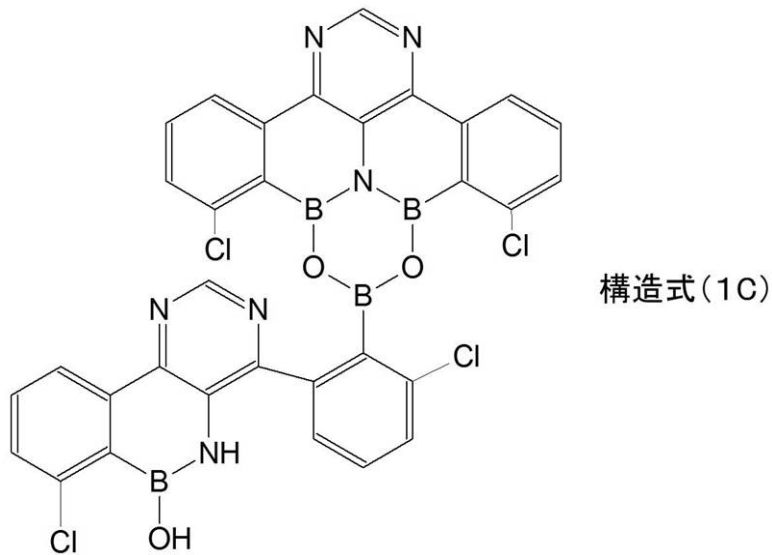
構造式(1A)

【化8】



構造式(1B)

【化 9】



10

【0038】

本発明の前記触媒は、アミド結合形成反応に使用でき、使用する反応において高温を要せず、かつ基質の適用範囲が広い。

加えて、本発明の前記触媒は、アミド結合形成反応において、回収及び再利用が可能である。非特許文献〔Nature Chemistry 9, 571 - 577 (2017)〕において報告された触媒においては、回収及び再利用が可能ではなかったことから、本発明の前記触媒がピリミジン環を有することが、係る効果に対して有効に作用しているものと推測される。

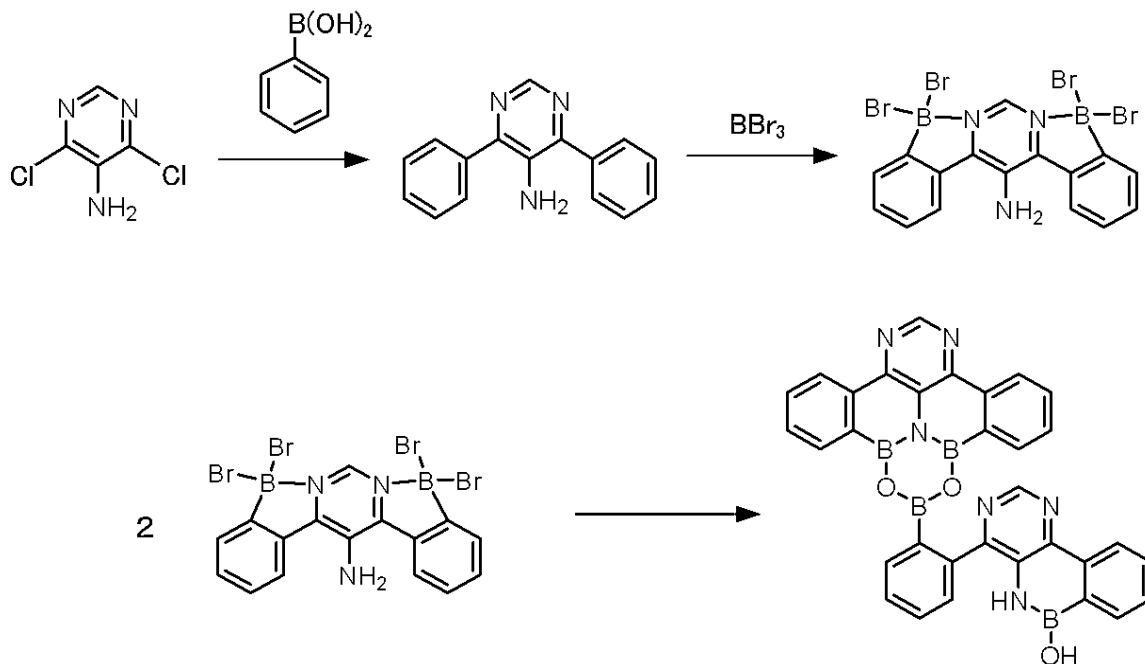
20

【0039】

< 触媒の製造方法 >

本発明の触媒の製造方法としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、以下の反応スキームで例示される方法が挙げられる。より具体的な製造方法は、後述の実施例に記載されている。

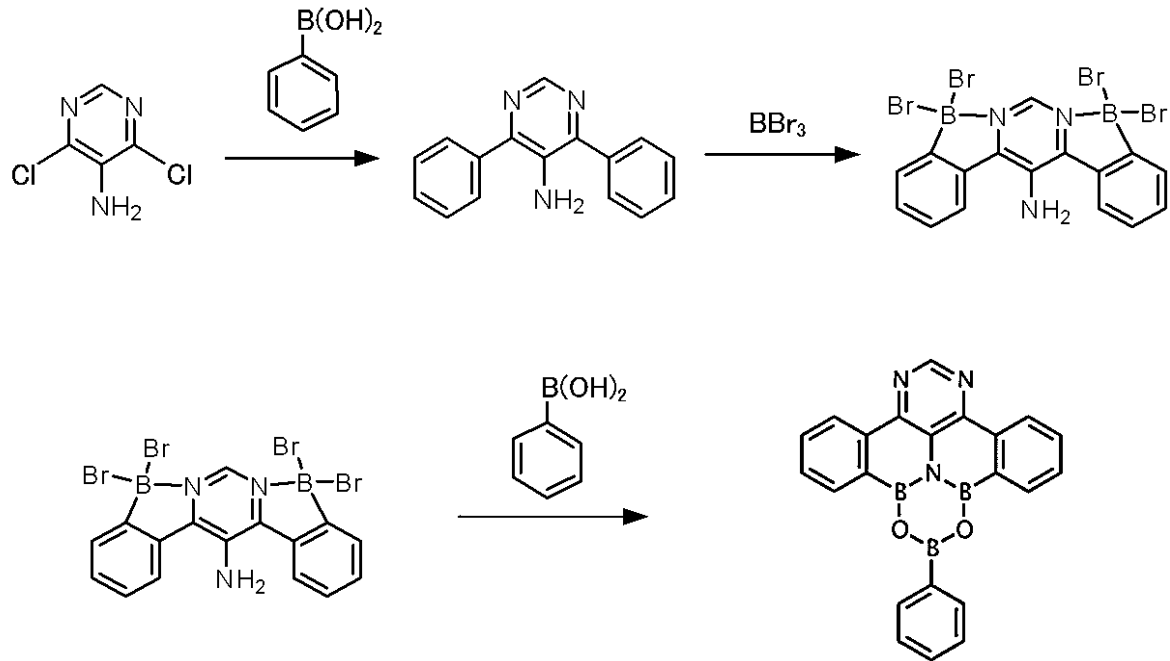
【化 10】



30

40

【化 1 1】



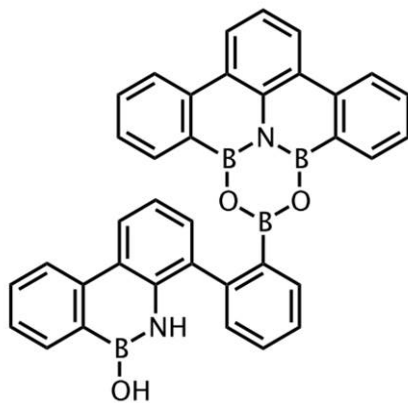
10

【 0 0 4 0 】

なお、上記スキームに示されるように、本発明の前記触媒は、非特許文献〔Nature Chemistry 9, 571-577 (2017)〕において下記構造式の触媒を製造する際に使用される高価な修飾ホウ素試薬を使用せず、かつ、下記構造式の触媒よりも少ない工程での製造が可能である。

20

【化 1 2】



30

【 0 0 4 1 】

(アミド結合の形成方法、アミド化合物の製造方法)

本発明のアミド結合の形成方法では、カルボン酸化合物のカルボキシル基と、アミン化合物のアミノ基とを本発明の前記触媒の存在下で反応させてアミド結合を形成する。

40

本発明のアミド化合物の製造方法では、カルボン酸化合物と、アミン化合物とを、本発明の前記触媒の存在下で反応させてアミド化合物を得る。

【 0 0 4 2 】

<カルボン酸化合物>

従来のホウ素触媒を用いたアミド結合形成反応では、立体的に嵩高いカルボン酸化合物は基質として使用できない。

一方、本発明の前記触媒は、アミド結合形成反応に使用される従来のホウ素触媒と異なり、立体的に嵩高いカルボン酸化合物であっても、アミド結合形成反応の基質として使用することができる。

そのため、前記アミド結合の形成方法、及び前記アミド化合物の製造方法においては、

50

前記カルボン酸化合物としては、カルボキシル基を有する化合物であれば、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができる。

【 0 0 4 3 】

前記カルボン酸化合物は、モノカルボン酸化合物であってもよいし、多価カルボン酸化合物であってもよい。前記モノカルボン酸化合物とは、分子中に 1 つのカルボキシル基を有する化合物である。前記多価カルボン酸化合物とは、分子中に 2 つ以上のカルボキシル基を有する化合物である。

前記カルボン酸化合物が前記多価カルボン酸化合物である場合、各カルボキシル基の反応性の違いを利用して、アミド結合形成反応を制御すればよい。

【 0 0 4 4 】

前記カルボン酸化合物としては、例えば、下記一般式 (A) で表される化合物が挙げられる。



ただし、前記一般式 (A) 中、 R^a は、有機基を表す。

【 0 0 4 5 】

前記カルボン酸化合物の分子量としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができるが、分子量 1 , 0 0 0 以下が好ましく、分子量 5 0 0 以下がより好ましい。

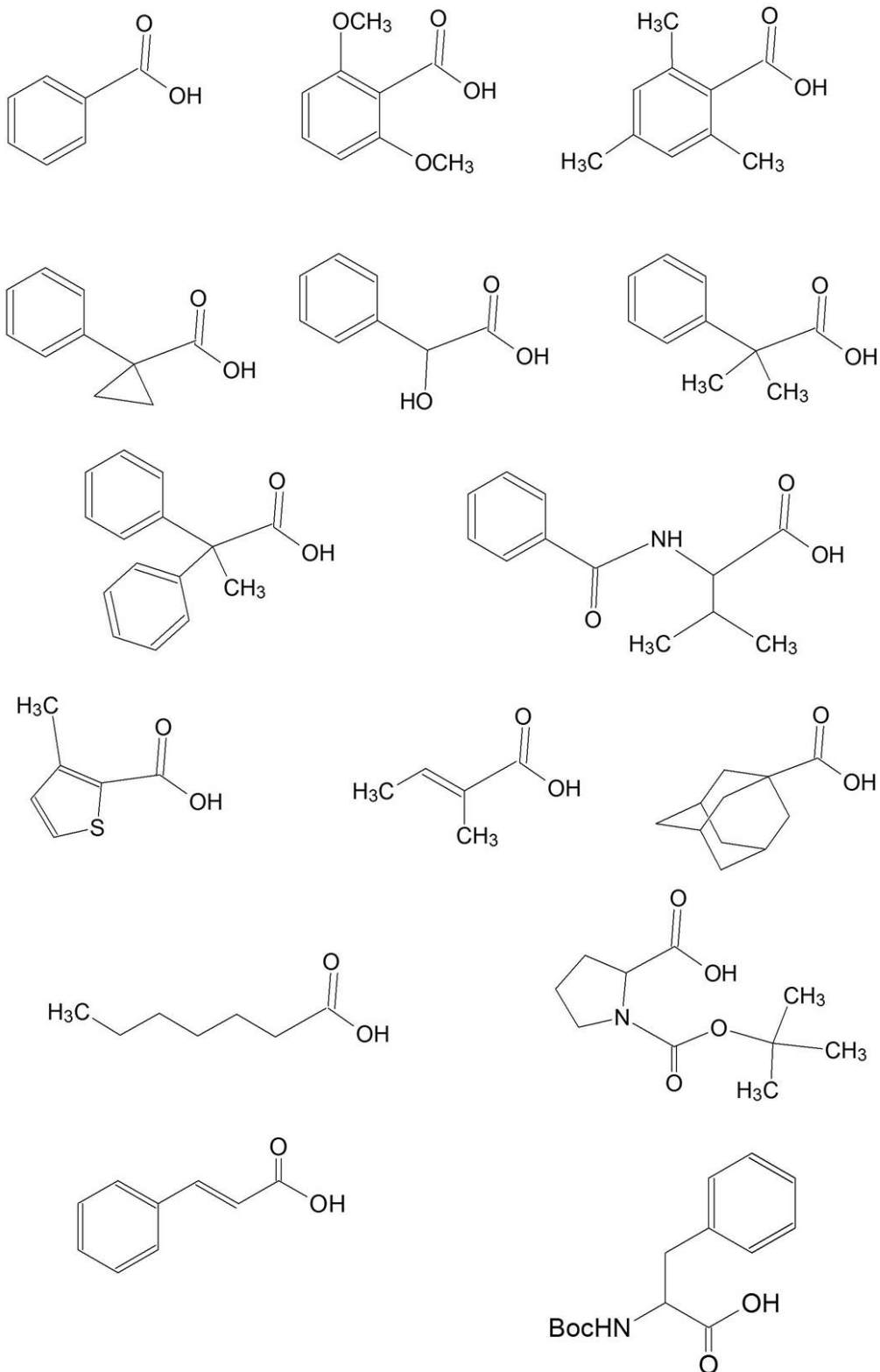
【 0 0 4 6 】

前記カルボン酸化合物の具体例を以下に例示する。もちろん、本発明における前記カルボン酸化合物は、以下の具体例に限定されない。

10

20

【化 1 3】



【 0 0 4 7 】

上記構造式中、「Boc」は「t-ブトキシカルボニル基」を表す。

なお、本発明においては、上記 N - B o c フェニルアラニンのように、保護基を有するアミノ基を有していても、カルボン酸を有する場合には、前記カルボン酸化合物に属する。

【 0 0 4 8 】

< アミン化合物 >

前記アミン化合物としては、アミノ基を有する化合物であれば、特に制限はなく、目的

に応じて適宜選択することができる。

【 0 0 4 9 】

前記アミン化合物としては、例えば、下記一般式 (B) で表される化合物が挙げられる。



ただし、前記一般式 (B) 中、 R^b は、有機基を表し、 R^c は、水素原子又は有機基を表し、 R^b と R^c とは一緒になって環構造を形成していてもよい。

【 0 0 5 0 】

前記アミン化合物の分子量としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができるが、分子量 1,000 以下が好ましく、分子量 500 以下がより好ましい。

10

【 0 0 5 1 】

前記アミン化合物は、モノアミン化合物であってもよいし、多価アミン化合物であってもよい。前記アミン化合物とは、分子中に 1 つのアミノ基を有する化合物である。前記多価アミン化合物とは、分子中に 2 つ以上のアミノ基を有する化合物である。

前記アミン化合物が前記多価アミン化合物である場合、各アミノ基の反応性の違いを利用して、アミド結合形成反応を制御すればよい。

【 0 0 5 2 】

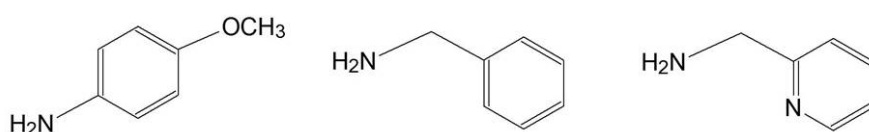
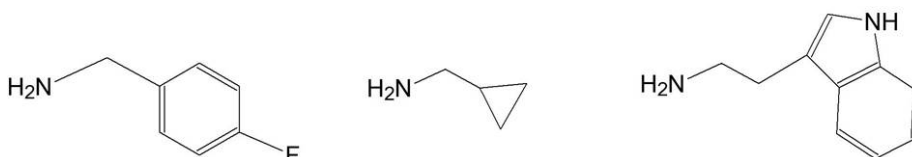
前記アミン化合物におけるアミノ基は、1級アミノ基であっても、2級アミノ基であってもよい。

【 0 0 5 3 】

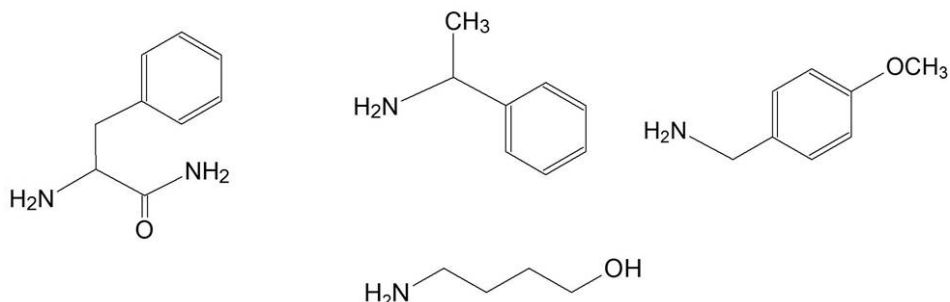
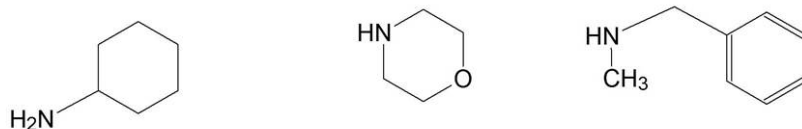
20

前記アミン化合物の具体例を以下に例示する。もちろん、本発明における前記アミン化合物は、以下の具体例に限定されない。

【 化 1 4 】



30



40

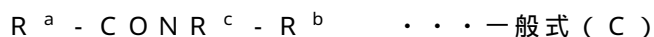
【 0 0 5 4 】

< アミド化合物 >

前記アミド化合物としては、アミド結合を有する化合物であれば、特に制限はなく、目

50

的に応じて適宜選択することができ、例えば、下記一般式（C）で表される化合物が挙げられる。



ただし、前記一般式（C）中、 R^a 及び R^b は、それぞれ独立して、有機基を表し、 R^c は、水素原子又は有機基を表し、 R^b と R^c とは一緒になって環構造を形成していてもよい。

【0055】

< 反応条件 >

<< 触媒の使用量 >>

前記アミド結合の形成方法、及び前記アミド化合物の製造方法において、前記触媒の使用量としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができるが、本発明の前記触媒は、従来のホウ素触媒の使用量よりも少ない使用量で反応を進行させることができる。その点で、前記触媒の使用量としては、基質（例えば、前記カルボン酸化合物）に対して、1 mol % ~ 10 mol % が好ましく、1 mol % ~ 8 mol % がより好ましく、2 mol % ~ 7 mol % が特に好ましい。

10

【0056】

<< 反応温度、反応時間 >>

前記アミド結合の形成方法、及び前記アミド化合物の製造方法における反応温度としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができるが、本発明の前記触媒は、高温（例えば、150）を要せずに反応を進行させることができる。その点で、前記反応温度としては、30 ~ 120 が好ましく、40 ~ 100 がより好ましい。

20

前記反応時間としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、1時間 ~ 48時間が挙げられる。

【0057】

<< その他の条件 >>

前記カルボン酸化合物と、前記アミン化合物との使用量比としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができるが、廃棄物が少ない点で、カルボン酸化合物 / アミン化合物 = 0.9 ~ 1.1（モル比）が好ましく、当量比がより好ましい。

【0058】

前記アミド結合の形成方法、及び前記アミド化合物の製造方法における反応は、有機溶媒存在下で行うことが好ましい。前記有機溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレンなどが挙げられる。

30

【0059】

前記アミド結合の形成方法、及び前記アミド化合物の製造方法における反応は、不活性雰囲気下で行うことが好ましい。前記不活性雰囲気としては、例えば、窒素雰囲気、アルゴン雰囲気などが挙げられる。

【実施例】

【0060】

以下に本発明の実施例を挙げて本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例に何ら限定されるものではない。

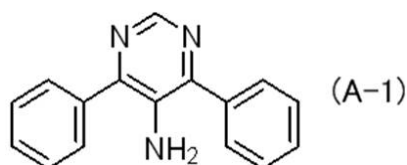
40

【0061】

（実施例1）

< 化合物（A-1）の合成 >

【化15】



【0062】

50

反応容器に、5 - アミノ - 4 , 6 - ジクロロピリミジン (1 e q , 5 . 0 g , 3 0 . 4 9 m m o l) 、フェニルボロン酸 (2 . 2 e q , 8 . 2 g) 、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0 . 0 2 e q , 0 . 7 0 g , 0 . 6 1 m m o l) 、及び炭酸カリウム (4 e q , 1 6 . 9 g , 1 2 1 . 9 6 m m o l) を加えて、更に 1 , 4 - ジオキサン・水混合溶液 (5 : 1 , 1 5 0 m L) を加えてアルゴン雰囲気下 8 0 にて、封管中で、1 6 時間撹拌した。室温まで冷却した後、蒸留水 (1 0 0 m L) 及び酢酸エチル (1 0 0 m L) を加えてセライト濾過し、濾液を減圧濃縮した。有機層、水層を分離し、水層を酢酸エチル (1 0 0 m L) で 2 回抽出した。有機層を全量合わせ、無水硫酸ナトリウムを加えて脱水し、濾過後の濾液を減圧濃縮した。エタノールより再結晶し、上記化合物 (A - 1) を収率 9 0 . 1 % (6 . 8 g , 2 7 . 5 0 m m o l) で灰白色固体として得た。

10

【 0 0 6 3 】

得られた化合物 (A - 1) の ^1H NMR 測定結果は以下の通りである。

^1H NMR (4 0 0 M H z , C h l o r o f o r m - d) δ 8 . 8 0 (s , 1 H) , 7 . 8 4 - 7 . 7 8 (m , 4 H) , 7 . 5 9 - 7 . 4 5 (m , 6 H) , 4 . 0 9 (s , 2 H) .

【 0 0 6 4 】

< 化合物 (A - 2) の合成 >

【 化 1 6 】



20

【 0 0 6 5 】

加熱乾燥した反応容器に、上記化合物 (A - 1) (1 e q , 4 . 0 g , 1 6 . 1 7 m m o l) 、トリエチルアミン (2 e q , 4 . 5 m L , 3 2 . 3 5 m m o l) 、及びジクロロメタン (3 2 m L) を加え、アルゴン雰囲気下、三臭化ホウ素 (1 M ジクロロメタン溶液 , 6 e q , 9 7 m L , 9 7 . 0 0 m m o l) を加えて 1 6 時間室温にて撹拌した。炭酸カリウム水溶液 (5 0 % w / v , 4 1 . 5 m L) をゆっくり加えて撹拌した (発生する臭化水素酸ガスは 2 規定水酸化ナトリウム水溶液に通液して廃棄) 。橙色固体及び白色固体を含む懸濁液を濾過後、固体成分にテトラヒドロフラン (1 0 0 m L) を加えて撹拌し、橙色固体を選択的に溶解させた。不溶性成分を濾別して濾液を減圧濃縮後、残渣にクロロホルム (2 5 m L) を加えて 1 0 分撹拌し、橙色固体を濾取・乾燥して上記化合物 (A - 2) を収率 2 7 . 7 % (2 . 6 3 g , 4 . 4 8 m m o l) で橙色固体として得た。

30

【 0 0 6 6 】

得られた化合物 (A - 2) の ^1H NMR 測定結果は以下の通りである。

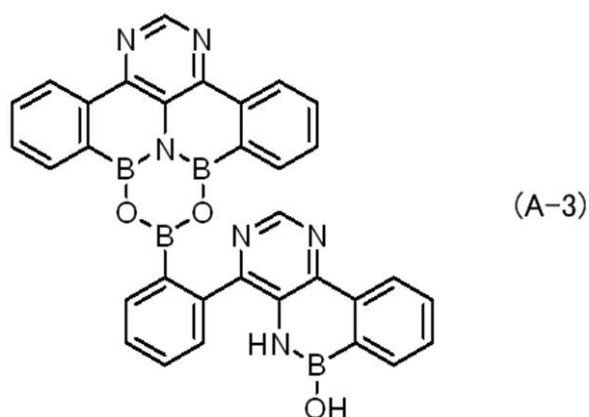
^1H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) δ 9 . 3 3 (s , 1 H) , 8 . 5 4 (d , J = 8 . 2 H z , 2 H) , 7 . 8 2 (d d , J = 7 . 3 , 1 . 4 H z , 2 H) , 7 . 7 7 (t d , J = 7 . 3 , 0 . 8 H z , 2 H) , 7 . 6 5 (d d d , J = 8 . 2 , 7 . 3 , 1 . 4 H z , 2 H) , 7 . 4 3 (s , 2 H) .

40

【 0 0 6 7 】

< 触媒 [化合物 (A - 3)] の合成 >

【化 17】



10

【0068】

上記化合物 (A-2) (1 eq, 0.5 g, 0.85 mmol) をテトラヒドロフラン (8.5 mL) に溶解し、水酸化リチウム水溶液 (2.45 M, 5 eq, 1.74 mL) を加えて室温にて 0.5 時間撹拌した。有機層を分離後、無水硫酸ナトリウムを加えて脱水し、濾過後の濾液を減圧濃縮した。残渣に酢酸エチル (5 mL)、水 (5 mL) を順次加えて 10 分間撹拌した懸濁液から、固体を濾別して上記化合物 (A-3) を収率 72.9% (0.18 g, 0.31 mmol) で橙色固体として得た。

【0069】

得られた化合物 (A-3) の ^1H NMR 測定結果は以下の通りである。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.35 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.95 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 8.89 (s, 2H), 8.90 - 8.83 (m, 2H), 8.53 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.29 - 8.22 (m, 1H), 8.03 (dd, $J = 7.6, 1.4$ Hz, 2H), 7.89 (td, $J = 7.6, 1.7$ Hz, 2H), 7.84 (ddd, $J = 8.5, 7.2, 1.4$ Hz, 4H), 7.74 (dd, $J = 6.9, 1.4$ Hz, 1H), 7.67 (td, $J = 7.5, 1.4$ Hz, 2H), 7.67 - 7.57 (m, 4H)。

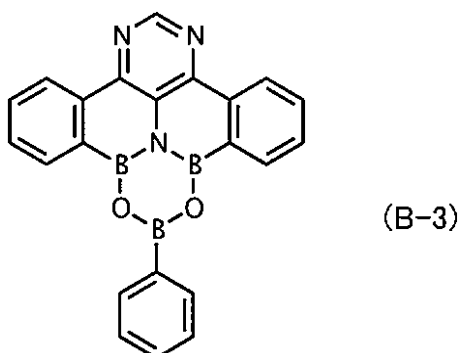
30

【0070】

(実施例 2)

<触媒〔化合物 (B-3)〕の合成>

【化 18】



40

【0071】

上記化合物 (A-2) (1 eq, 0.25 g, 0.43 mmol) 及びフェニル硼酸 (5 eq, 0.26 g, 2.13 mmol) をテトラヒドロフラン (8.5 mL) に溶解し、水酸化リチウム水溶液 (2.45 M, 5 eq, 1.74 mL) を加えて室温にて 0.5 時間撹拌した。有機層を分離後、無水硫酸ナトリウムを加えて脱水し、濾過後の濾液を減圧濃縮した。残渣に酢酸エチル (5 mL) を加えて 10 分間撹拌した懸

50

濁液から、固体を濾別して上記化合物 (B - 3) を収率 67.1% (0.11g, 0.29mmol) で橙色固体として得た。

【0072】

得られた化合物 (B - 3) の ^1H NMR測定結果は以下の通りである。

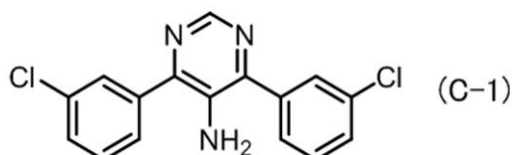
^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.03 (s, 1H), 8.83 (d, J = 7.9Hz, 2H), 8.19 (d, J = 7.9Hz, 2H), 7.78 - 7.70 (m, 2H), 7.69 - 7.60 (m, 2H), 7.61 - 7.52 (m, 2H), 7.11 - 6.99 (m, 2H), 7.00 - 6.86 (m, 1H)。

【0073】

(実施例3)

<化合物 (C - 1) の合成>

【化19】



【0074】

反応容器に、5 - アミノ - 4,6 - ジクロロピリミジン (1eq, 0.95g, 5.81mmol)、3 - クロロフェニルボロン酸 (2.2eq, 2.0g, 12.79mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (0.02eq, 0.13g, 0.12mmol)、及び炭酸カリウム (4eq, 3.2g, 23.25mmol) を加えて、1,4 - ジオキサン・水混合溶液 (5:1, 30mL) 溶液を加えてアルゴン雰囲気下 80℃ にて、封管中で、16時間撹拌した。室温まで冷却した後、蒸留水 (20mL) 及び酢酸エチル (20mL) を加えてセライト濾過し、濾液を減圧濃縮した。有機層、水層を分離し、水層を酢酸エチル (20mL) で2回抽出した。有機層を全量合わせ、無水硫酸ナトリウムを加えて脱水し、濾過後の濾液を減圧濃縮した。エタノールより再結晶し、上記化合物 (C - 1) を収率 56.0% (1.0g, 3.26mmol) で灰白色固体として得た。

【0075】

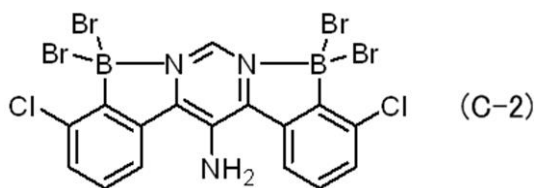
得られた化合物 (C - 1) の ^1H NMR測定結果は以下の通りである。

^1H NMR (400MHz, Chloroform- d) δ 8.79 (s, 1H), 7.84 - 7.80 (m, 2H), 7.73 - 7.67 (m, 2H), 7.50 - 7.46 (m, 4H), 4.07 (s, 2H)。

【0076】

<化合物 (C - 2) の合成>

【化20】



【0077】

加熱乾燥した反応容器に、上記化合物 (C - 1) (1eq, 0.5g, 1.58mmol)、トリエチルアミン (2eq, 0.44mL, 3.16mmol)、及びジクロロメタン (3.2mL) を加え、アルゴン雰囲気下、三臭化ホウ素 (1Mジクロロメタン溶液, 6eq, 9.4mL, 9.49mmol) を加えて16時間室温にて撹拌した。炭酸カリウム水溶液 (50% w/v, 4.0mL) をゆっくり加えて撹拌した (発生する臭化水素酸ガスは2規定水酸化ナトリウム水溶液に通液して廃棄)。橙色固体

10

20

30

40

50

及び白色固体を含む懸濁液を濾過後、固体成分にテトラヒドロフラン（15 mL）を加えて攪拌して橙色固体を選択的に溶解させ濾過し、濾液を減圧濃縮した。残渣にクロロホルム（5 mL）を加えて10分攪拌した後、不溶性成分を濾別し、濾液を濃縮・減圧乾燥して上記化合物（C-2）を収率8.2%（0.086 g， 0.13 mmol）で橙色固体として得た。

【0078】

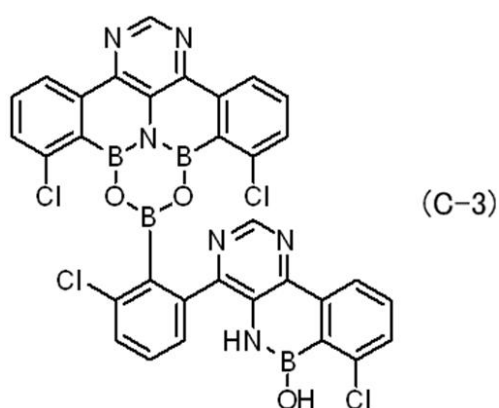
得られた化合物（C-2）の¹H NMR測定結果は以下の通りである。

¹H NMR（400 MHz， DMSO-d₆） δ 9.37（s， 1H）， 8.52（d， J = 7.9 Hz， 2H）， 7.78（d， J = 7.9 Hz， 2H）， 7.69（t， J = 7.9 Hz， 2H）， 7.63（s， 2H）。

【0079】

<触媒〔化合物（C-3）〕の合成>

【化21】



【0080】

上記化合物（C-2）（1 eq， 0.085 g， 0.13 mmol）をテトラヒドロフラン（1.3 mL）に溶解し、水酸化リチウム水溶液（2.45 M， 5 eq， 0.53 mL）を加えて室温にて0.5時間攪拌した。有機層を分離後、無水硫酸ナトリウムを加えて脱水し、濾過後の濾液を減圧濃縮した。残渣に酢酸エチル（5 mL）、水（5 mL）を順次加えて10分間攪拌した懸濁液から、固体を濾別して上記化合物（C-3）を収率21.4%（0.020 g， 0.028 mmol）で橙色固体として得た。

【0081】

得られた化合物（C-3）の¹H NMR測定結果は以下の通りである。

¹H NMR（400 MHz， DMSO-d₆） δ 9.53（s， 1H）， 9.22（s， 1H）， 8.99（s， 1H）， 8.98（d， J = 1.1 Hz， 1H）， 8.96（d， J = 1.1 Hz， 1H）， 8.93（dd， J = 5.7， 3.5 Hz， 1H）， 8.48（d， J = 7.6 Hz， 1H）， 8.31（s， 1H）， 7.86（s， 1H）， 7.84（d， J = 2.4 Hz， 1H）， 7.81 - 7.76（m， 2H）， 7.69（t， J = 7.8 Hz， 1H）， 7.66 - 7.60（m， 3H）。

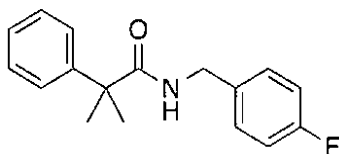
【0082】

（実施例4）

<N-（4-フルオロベンジル）-2-メチル-2-フェニルプロパンアミドの合成>

実施例1で得られた触媒（A-3）を用いて、N-（4-フルオロベンジル）-2-メチル-2-フェニルプロパンアミドの合成を行った。

【化 2 2】



【0083】

反応容器に、2 - メチル - 2 - フェニルプロパン酸 (1 eq, 49.3 mg, 0.30 mmol)、触媒 (A - 3) (0.05 eq, 8.7 mg, 0.015 mmol)、及びフルオロベンゼン (5 mL) を順次加えて懸濁液とした。4 - フルオロベンジルアミン (1 eq, 34.3 μ L, 0.30 mmol) を室温に加え、アルゴン雰囲気下、加熱還流条件 (冷却された水分共沸液はペレット状 (8 - 12 mesh) モレキュラーシーブス層 (1.8 g) を通過させて反応液に還流する) にて8時間撹拌した。反応液を減圧濃縮して得られる残渣に酢酸エチル (5 mL) を加えて不溶成分を濾別し、濾過後の濾液を減圧濃縮した。反応混合物の ^1H - NMR を分析したところ、上記化合物が収率 95% 超で得られた。

10

【0084】

(比較例 1)

2, 4, 6 - トリフェニルボロキシンを触媒として用いて N - (4 - フルオロベンジル) - 2 - メチル - 2 - フェニルプロパンアミドの合成を試みた。

20

モレキュラーシーブ 4A (67 mg) を加え減圧下、加熱乾燥した反応容器に、2 - メチル - 2 - フェニルプロパン酸 (13.4 mg, 81.6 μ mol) 及び 2, 4, 6 - トリフェニルボロキシリン (1.3 mg, 4.16 μ mol) を加え、トルエン (820 μ L) 溶液とした。4 - フルオロベンジルアミン (9.28 μ L, 81.6 μ mol) を室温に加え、アルゴン雰囲気下、80 にて18時間撹拌した後に反応液を室温まで冷却した。蒸留水 (0.5 mL) を加えて撹拌し、分離した水層を酢酸エチル (1.5 mL) にて4回抽出した。その後、有機層を全量合わせ、そこに飽和塩化ナトリウム水溶液 (1.5 mL) を加えて撹拌して洗浄し、再分離した有機層に無水硫酸ナトリウムを加えて脱水し、濾過後の濾液を減圧濃縮した。反応混合物の ^1H - NMR を分析したところ、N - (4 - フルオロベンジル) - 2 - メチル - 2 - フェニルプロパンアミドの生成は見られなかった。

30

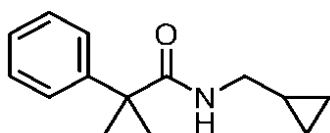
【0085】

(実施例 5)

< 下記化合物の合成 >

実施例 1 で得られた触媒 (A - 3) を用いて、下記化合物の合成を行った。

【化 2 3】



40

【0086】

反応容器に、2 - メチル - 2 - フェニルプロパン酸 (1 eq, 49.3 mg, 0.30 mmol)、触媒 (A - 3) (0.05 eq, 8.7 mg, 0.015 mmol)、及びフルオロベンゼン (5 mL) を順次加えて懸濁液とした。シクロプロピルメチルアミン (1 eq, 25.9 μ L, 0.30 mmol) を室温に加え、アルゴン雰囲気下、加熱還流条件 (冷却された水分共沸液はペレット状 (8 - 12 mesh) モレキュラーシーブス層 (1.8 g) を通過させて反応液に還流する) にて8時間撹拌した。反応液を減圧濃縮して得られる残渣に酢酸エチル (5 mL) を加えて不溶成分を濾別し、濾過後の濾液を減圧濃縮した。反応混合物の ^1H - NMR を分析したところ、上記化合物が収率 69% で得られた。

50

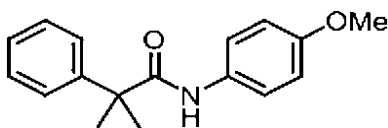
【 0 0 8 7 】

(実施例 6)

< 下記化合物の合成 >

実施例 1 で得られた触媒 (A - 3) を用いて、下記化合物の合成を行った。

【 化 2 4 】



【 0 0 8 8 】

反応容器に、2 - メチル - 2 - フェニルプロパン酸 (1 eq, 49.3 mg, 0.30 mmol)、触媒 (A - 3) (0.05 eq, 8.7 mg, 0.015 mmol)、及びフルオロベンゼン (5 mL) を順次加えて懸濁液とした。パラアニシジン (1 eq, 36.9 mg, 0.30 mmol) を室温に加え、アルゴン雰囲気下、加熱還流条件 (冷却された水分共沸液はペレット状 (8 - 12 mesh) モレキュラーシーブス層 (1.8 g) を通過させて反応液に還流する) にて 14 時間撹拌した。反応液を減圧濃縮して得られる残渣に酢酸エチル (5 mL) を加えて不溶成分を濾別し、濾過後の濾液を減圧濃縮した。反応混合物の ^1H - NMR を分析したところ、上記化合物が収率 47% で得られた。

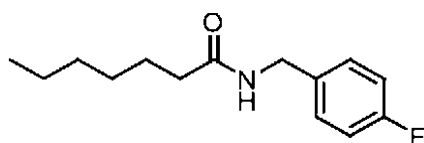
【 0 0 8 9 】

(実施例 7)

< 下記化合物の合成 >

実施例 1 で得られた触媒 (A - 3) を用いて、下記化合物の合成を行った。

【 化 2 5 】



【 0 0 9 0 】

反応容器に、ヘプタン酸 (1 eq, 12.7 μL , 0.10 mmol)、触媒 (A - 3) (0.05 eq, 2.9 mg, 0.005 mmol)、及びフルオロベンゼン (5 mL) を順次加えて懸濁液とした。4 - フルオロベンジルアミン (1 eq, 11.4 μL , 0.10 mmol) を室温に加え、アルゴン雰囲気下、加熱還流条件 (冷却された水分共沸液はペレット状 (8 - 12 mesh) モレキュラーシーブス層 (0.6 g) を通過させて反応液に還流する) にて 4 時間撹拌した。反応液を減圧濃縮して得られる残渣に酢酸エチル (5 mL) を加えて不溶成分を濾別し、濾過後の濾液を減圧濃縮した。反応混合物の ^1H - NMR を分析したところ、上記化合物が収率 95% 超で得られた。

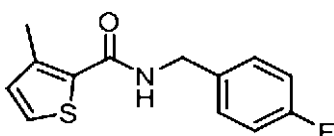
【 0 0 9 1 】

(実施例 8)

< 下記化合物の合成 >

実施例 1 で得られた触媒 (A - 3) を用いて、下記化合物の合成を行った。

【 化 2 6 】



【 0 0 9 2 】

反応容器に、3 - メチル - 2 - チオフェンカルボン酸 (1 eq, 42.7 mg, 0.30 mmol)、触媒 (A - 3) (0.05 eq, 8.7 mg, 0.015 mmol)、及びフルオロベンゼン (5 mL) を順次加えて懸濁液とした。4 - フルオロベンジ

ルアミン (1 eq, 34.3 μ L, 0.30 mmol) を室温に加え、アルゴン雰囲気下、加熱還流条件 (冷却された水分共沸液はペレット状 (8 - 12 mesh) モレキュラーシーブス層 (1.8 g) を通過させて反応液に還流する) にて 14 時間撹拌した。反応液を減圧濃縮して得られる残渣に酢酸エチル (5 mL) を加えて不溶成分を濾別し、濾過後の濾液を減圧濃縮した。反応混合物の ^1H -NMR を分析したところ、上記化合物が収率 66% で得られた。

【0093】

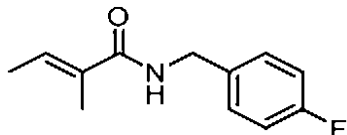
(実施例 9)

< 下記化合物の合成 >

実施例 1 で得られた触媒 (A - 3) を用いて、下記化合物の合成を行った。

10

【化 27】



【0094】

反応容器に、チグリン酸 (1 eq, 30.3 μ L, 0.30 mmol)、触媒 (A - 3) (0.05 eq, 8.7 mg, 0.015 mmol)、及びフルオロベンゼン (5 mL) を順次加えて懸濁液とした。4 - フルオロベンジルアミン (1 eq, 34.3 μ L, 0.30 mmol) を室温に加え、アルゴン雰囲気下、加熱還流条件 (冷却された水分共沸液はペレット状 (8 - 12 mesh) モレキュラーシーブス層 (1.8 g) を通過させて反応液に還流する) にて 14 時間撹拌した。反応液を減圧濃縮して得られる残渣に酢酸エチル (5 mL) を加えて不溶成分を濾別し、濾過後の濾液を減圧濃縮した。反応混合物の ^1H -NMR を分析したところ、上記化合物が収率 95% 超で得られた。

20

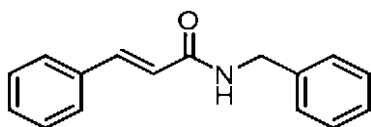
【0095】

(実施例 10)

< 下記化合物の合成 >

実施例 1 で得られた触媒 (A - 3) を用いて、下記化合物の合成を行った。

【化 28】



30

【0096】

反応容器に、ケイヒ酸 (1 eq, 44.4 mg, 0.30 mmol)、触媒 (化合物 A - 3) (0.05 eq, 8.7 mg, 0.015 mmol)、及びフルオロベンゼン (5 mL) を順次加えて懸濁液とした。ベンジルアミン (1 eq, 32.8 μ L, 0.30 mmol) を室温に加え、アルゴン雰囲気下、加熱還流条件 (冷却された水分共沸液はペレット状 (8 - 12 mesh) モレキュラーシーブス層 (1.8 g) を通過させて反応液に還流する) にて 16 時間撹拌した。反応液を減圧濃縮して得られる残渣に酢酸エチル (5 mL) を加えて不溶成分を濾別し、濾過後の濾液を減圧濃縮した。反応混合物の ^1H -NMR を分析したところ、上記化合物が収率 95% 超で得られた。

40

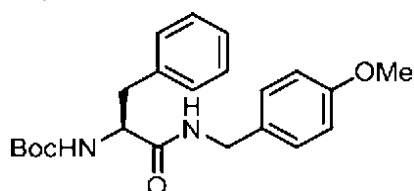
【0097】

(実施例 11)

< 下記化合物の合成 >

実施例 1 で得られた触媒 (A - 3) を用いて、下記化合物の合成を行った。

【化 29】



【0098】

反応容器に、N - B o c フェニルアラニン (1 e q , 79.6 mg , 0.30 mmol)、触媒 (A - 3) (0.05 e q , 8.7 mg , 0.015 mmol)、及びフルオロベンゼン (5 mL) を順次加えて懸濁液とした。4 - メトキシベンジルアミン (1 e q , 30.5 μ L , 0.30 mmol) を室温に加え、アルゴン雰囲気下、加熱還流条件 (冷却された水分共沸液はペレット状 (8 - 12 mesh) モレキュラーシーブス層 (1.8 g) を通過させて反応液に還流する) にて8時間撹拌した。反応液を減圧濃縮して得られる残渣に酢酸エチル (5 mL) を加えて不溶成分を濾別し、濾過後の濾液を減圧濃縮した。反応混合物の ^1H - NMR を分析したところ、上記化合物が収率95%超で得られた。

10

なお、上記において「B o c」は「t - ブトキシカルボニル基」を表す。

【0099】

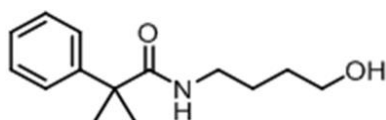
(実施例 12)

< 下記化合物の合成 >

20

実施例 1 で得られた触媒 (A - 3) を用いて、下記化合物の合成を行った。

【化 30】



【0100】

反応容器に、2 - メチル - 2 - フェニルプロパン酸 (1 e q , 49.3 mg , 0.30 mmol)、触媒 (0.05 e q , 8.7 mg , 0.015 mmol)、及びフルオロベンゼン (5 mL) を順次加えて懸濁液とした。4 - アミノ - 1 - ブタノール (1 e q , 27.7 μ L , 0.30 mmol) を室温に加え、アルゴン雰囲気下、加熱還流条件 (冷却された水分共沸液はペレット状 (8 - 12 mesh) モレキュラーシーブス層 (1.8 g) を通過させて反応液に還流する) にて16時間撹拌した。反応液を減圧濃縮して得られる残渣に酢酸エチル (5 mL) を加えて不溶成分を濾別し、濾過後の濾液を減圧濃縮した。反応混合物の ^1H - NMR を分析したところ、上記化合物が収率93%で得られた。

30

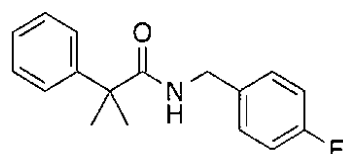
【0101】

(実施例 13)

< 下記化合物の合成 >

実施例 2 で得られた触媒 (B - 3) を用いて、下記化合物の合成を行った。

【化 31】



40

【0102】

反応容器に、2 - メチル - 2 - フェニルプロパン酸 (1 e q , 49.3 mg , 0.30 mmol)、触媒 (B - 3) (0.05 e q , 5.8 mg , 0.015 mmol)、及びフルオロベンゼン (5 mL) を順次加えて懸濁液とした。4 - フルオロベンジルアミン (1 e q , 34.3 μ L , 0.30 mmol) を室温に加え、アルゴン雰囲気

50

下、加熱還流条件（冷却された水分共沸液はペレット状（8 - 12 mesh）モレキュラーシーブス層（1.8 g）を通過させて反応液に還流する）にて8時間撹拌した。反応液を減圧濃縮して得られる残渣に酢酸エチル（5 mL）を加えて不溶成分を濾別し、濾過後の濾液を減圧濃縮した。反応混合物の¹H-NMRを分析したところ、上記化合物が収率32%で得られた。

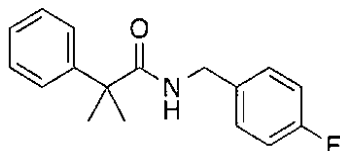
【0103】

（実施例14）

<下記化合物の合成>

実施例3で得られた触媒（C-3）を用いて、下記化合物の合成を行った。

【化32】



【0104】

反応容器に、2-メチル-2-フェニルプロパン酸（1 eq, 49.3 mg, 0.30 mmol）、触媒（C-3）（0.05 eq, 10.7 mg, 0.015 mmol）、及びフルオロベンゼン（5 mL）を順次加えて懸濁液とした。4-フルオロベンジルアミン（1 eq, 34.3 μL, 0.30 mmol）を室温に加え、アルゴン雰囲気下、加熱還流条件（冷却された水分共沸液はペレット状（8 - 12 mesh）モレキュラーシーブス層（1.8 g）を通過させて反応液に還流する）にて8時間撹拌した。反応液を減圧濃縮して得られる残渣に酢酸エチル（5 mL）を加えて不溶成分を濾別し、濾過後の濾液を減圧濃縮した。反応混合物の¹H-NMRを分析したところ、上記化合物が収率25%で得られた。

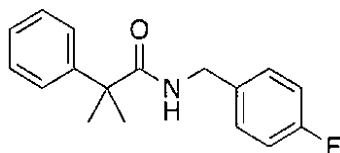
【0105】

（実施例15）

<回収・再利用実験>

実施例1で得られた触媒（A-3）を用いて、下記化合物の合成を行った。また、複数回の下記化合物の合成反応を、触媒（A-3）を回収・再利用しながら行った。

【化33】



【0106】

反応容器に、2-メチル-2-フェニルプロパン酸（1 eq, 49.3 mg, 0.30 mmol）、触媒（A-3）（0.05 eq, 8.7 mg, 0.015 mmol）、及びフルオロベンゼン（5 mL）を順次加えて懸濁液とした。4-フルオロベンジルアミン（1 eq, 34.3 μL, 0.30 mmol）を室温に加え、アルゴン雰囲気下、加熱還流条件（冷却された水分共沸液はペレット状（8 - 12 mesh）モレキュラーシーブス層（1.8 g）を通過させて反応液に還流する）にて8時間撹拌した。反応液を減圧濃縮して得られる残渣に酢酸エチル（5 mL）を加えて不溶成分を濾別し、濾過後の濾液を減圧濃縮した。反応混合物の¹H-NMRを分析したところ、上記化合物が収率95%超で得られた。

【0107】

濾取した不溶成分を触媒として利用し（4.6 mg, 0.008 mmol）、2-メチル-2-フェニルプロパン酸（1 eq, 26.3 mg, 0.16 mmol）、フルオロベンゼン（5 mL）、及び4-フルオロベンジルアミン（1 eq, 18.3 μL,

10

20

30

40

50

0.30 mmol) を順次加えて、アルゴン雰囲気下、加熱還流条件（冷却された水分共沸液はペレット状（8 - 12 mesh）モレキュラーシーブス層（0.94 g）を通過させて反応液に還流する）にて8時間撹拌した。反応液を減圧濃縮して得られる残渣に酢酸エチル（5 mL）を加えて不溶成分を濾別し、濾過後の濾液を減圧濃縮した。反応混合物の¹H-NMRを分析したところ、上記化合物が収率85%で得られた。

【0108】

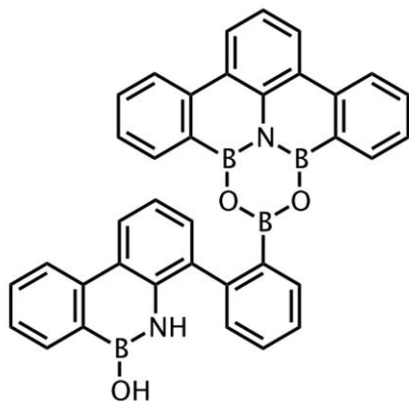
更に濾取した不溶成分を触媒として利用し（1.4 mg, 0.0024 mmol）、同様に2-メチル-2-フェニルプロパン酸（1 eq, 7.9 mg, 0.048 mmol）、フルオロベンゼン（5 mL）、及び4-フルオロベンジルアミン（1 eq, 5.5 μL, 0.30 mmol）を順次加えて、アルゴン雰囲気下、加熱還流条件（冷却された水分共沸液はペレット状（8 - 12 mesh）モレキュラーシーブス層（0.94 g）を通過させて反応液に還流する）にて8時間撹拌した。反応液を減圧濃縮して得られる残渣に酢酸エチル（5 mL）を加えて不溶成分を濾別し、濾過後の濾液を減圧濃縮した。反応混合物の¹H-NMRを分析したところ、上記化合物が収率95%超で得られた。

【0109】

上記実施例15の結果から、本発明の触媒は、容易に回収できかつ再利用可能であることが確認できた。これは、本発明の触媒が、溶媒溶解性が非常に低く、かつ反応後も構造が維持されていることに起因している。なお、本発明の触媒においてピリミジン環を有することが係る効果に対して有効に作用しているものと推測される。

一方、本発明者らによる非特許文献〔Nature Chemistry 9, 571 - 577（2017）〕において報告した下記触媒は、溶媒溶解性を有するため、アミド化反応後に回収することが難しく、回収及び再利用ができなかった。

【化34】



【0110】

以上の結果から、本発明の触媒は、種々のカルボン酸化合物と、種々のアミン化合物とからアミド化合物を合成する反応に使用できることが確認できた。特に、N-Bocフェニルアラニンのような立体的に嵩高いカルボン酸化合物を用いた場合でもアミド結合形成反応を行うことができる点は、従来のホウ素触媒を用いたアミド結合形成反応には見られない、本発明の触媒の優れた点の一つである。

また、本発明の触媒は、非特許文献〔Nature Chemistry 9, 571 - 577（2017）〕において報告した触媒と比べて、高価な修飾ホウ素試薬を使用せず、かつ、少ない工程での製造が可能であった。

更に、本発明の触媒は、非特許文献〔Nature Chemistry 9, 571 - 577（2017）〕において報告した触媒と比べて、回収及び再利用が可能であった。

【産業上の利用可能性】

【0111】

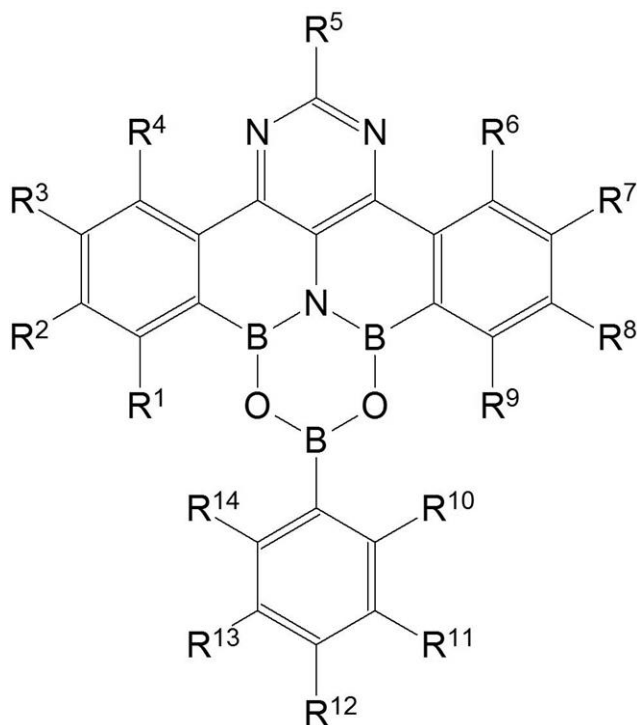
本発明の触媒は、アミド結合形成反応に好適に使用できる。

【 0 1 1 2 】

本発明の態様は、例えば、以下の通りである。

< 1 > 下記一般式 (1) で表されることを特徴とする触媒である。

【 化 3 5 】



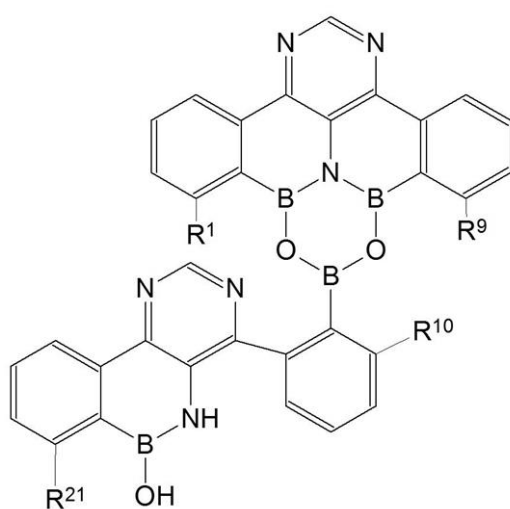
一般式(1)

ただし、前記一般式 (1) 中、 $R^1 \sim R^{14}$ は、それぞれ独立して、水素原子、及び置換基のいずれかを表す。

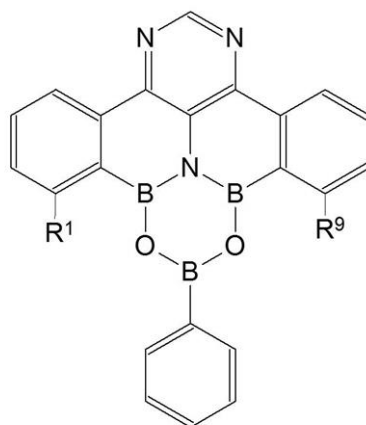
< 2 > 前記置換基が、電子供与性基、又は電子吸引性基である前記 < 1 > に記載の触媒である。

< 3 > 下記一般式 (1 A) 及び下記一般式 (1 B) のいずれかで表される前記 < 1 > から < 2 > のいずれかに記載の触媒である。

【 化 3 6 】



一般式(1A)



一般式(1B)

ただし、前記一般式 (1 A) 中、 R^1 、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{21} は、それぞれ独立して、水素原子、電子供与性基、及び電子吸引性基のいずれかを表す。

ただし、前記一般式 (1 B) 中、 R^1 及び R^9 は、それぞれ独立して、水素原子、電子供与性基、及び電子吸引性基のいずれかを表す。

< 4 > カルボン酸化合物のカルボキシル基と、アミン化合物のアミノ基とを前記 < 1

10

20

30

40

50

> から < 3 > のいずれかに記載の触媒の存在下で反応させてアミド結合を形成することを特徴とするアミド結合の形成方法である。

< 5 > カルボン酸化合物と、アミン化合物とを、前記 < 1 > から < 3 > のいずれかに記載の触媒の存在下で反応させてアミド化合物を得ることを特徴とするアミド化合物の製造方法である。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
C 0 7 C 233/22	(2006.01)	C 0 7 C 233/22	
C 0 7 C 233/11	(2006.01)	C 0 7 C 233/11	
C 0 7 C 233/18	(2006.01)	C 0 7 C 233/18	
C 0 7 C 271/22	(2006.01)	C 0 7 C 271/22	
C 0 7 C 269/04	(2006.01)	C 0 7 C 269/04	
C 0 7 C 231/16	(2006.01)	C 0 7 C 231/16	
C 0 7 B 53/00	(2006.01)	C 0 7 B 53/00	G
C 0 7 B 61/00	(2006.01)	C 0 7 B 61/00	3 0 0

- (72)発明者 野田 秀俊
東京都品川区上大崎3丁目14番23号 公益財団法人微生物化学研究会内
- (72)発明者 柴崎 正勝
東京都品川区上大崎3丁目14番23号 公益財団法人微生物化学研究会内

審査官 森坂 英昭

- (56)参考文献 特表2010-538021(JP,A)
特表2002-511386(JP,A)
特表2014-517815(JP,A)
NODA, H. et al., Unique physicochemical and catalytic properties dictated by the B3N02 ring system, Nature Chemistry, 2017年 1月30日, p.1-7
野田秀俊, 外, 新規複核ホウ素触媒を用いた直接的アミド化反応の開発, 第14回 次世代を担う有機化学シンポジウム講演要旨集, 2016年 5月19日, p.34-35

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

B 0 1 J 2 1 / 0 0 - 3 8 / 7 4
C 0 7 C 2 3 1 / 0 2
C 0 7 C 2 3 1 / 1 6
C 0 7 C 2 3 3 / 0 8
C 0 7 C 2 3 3 / 1 1
C 0 7 C 2 3 3 / 1 3
C 0 7 C 2 3 3 / 1 8
C 0 7 C 2 3 3 / 2 2
C 0 7 C 2 6 9 / 0 4
C 0 7 C 2 7 1 / 2 2
C 0 7 B 5 3 / 0 0
C 0 7 B 6 1 / 0 0