

(19) 日本国特許庁(JP)

再公表特許(A1)

(11) 国際公開番号

W02005/085180

発行日 平成20年1月17日(2008.1.17)

(43) 国際公開日 平成17年9月15日(2005.9.15)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07C 231/08 (2006.01)	C07C 231/08	4G169
C07C 233/47 (2006.01)	C07C 233/47	4H006
B01J 31/28 (2006.01)	B01J 31/28 Z	4H039
C07C 233/84 (2006.01)	C07C 233/84	
C07B 61/00 (2006.01)	C07B 61/00 300	
審査請求 有 予備審査請求 未請求 (全 36 頁) 最終頁に続く		

出願番号	特願2006-510832 (P2006-510832)	(71) 出願人	503360115 独立行政法人科学技術振興機構 埼玉県川口市本町4丁目1番8号
(21) 国際出願番号	PCT/JP2005/004715	(74) 代理人	100093230 弁理士 西澤 利夫
(22) 国際出願日	平成17年3月10日(2005.3.10)	(72) 発明者	小林 修 東京都千代田区神田司町2-19
(31) 優先権主張番号	特願2004-68206 (P2004-68206)	(72) 発明者	秋山 良 東京都板橋区高島平8-7-16-101
(32) 優先日	平成16年3月10日(2004.3.10)	Fターム(参考)	4G169 AA03 AA08 AA11 BA22A BA22B BB02A BB02B BC72A BC72B BE13A BE13B BE37A BE37B BE38A BE38B CB25 CB72 EE01
(33) 優先権主張国	日本国(JP)		最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 アミドカルボニル化反応方法

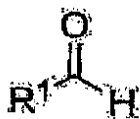
(57) 【要約】

アルデヒド化合物とアミド化合物、そして一酸化炭素とのアミドカルボニル化反応において、長径が20nm以下のパラジウムクラスターを含むパラジウム担持架橋高分子組成物を用い、N-アシル- -アミノ酸合成を可能とするアミドカルボニル化反応をクリーンな反応系において、より効率的、選択的に行うことのできる、新しいアミドカルボニル化反応方法とそのための触媒を提供する。

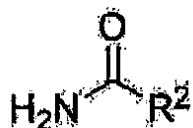
【特許請求の範囲】

【請求項 1】

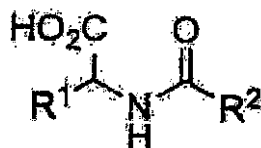
次式



(式中 R^1 は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す)
で表わされるアルデヒド化合物を、一酸化炭素ならびに次式



(式中 R^2 は置換基を有していてもよい炭化水素基を示す)
で表わされるアミド化合物と反応させて、次式



(式中 R^1 および R^2 は前記のものを示す)

で表わされるアミノ酸化合物を合成するアミドカルボニル化反応方法において、反応系に長径が 20 nm 以下のパラジウムクラスターを含むパラジウム担持架橋高分子組成物を存在させることを特徴とするアミドカルボニル化反応方法。

【請求項 2】

パラジウム担持架橋高分子組成物が、パラジウムクラスターを含むマイクロカプセルを架橋反応に付して得られたものであることを特徴とする請求項 1 のアミドカルボニル化反応方法。

【請求項 3】

マイクロカプセルが、芳香族基からなる疎水性部と、エポキシ基およびエポキシ基と反応する親水性部を含むコポリマーからなることを特徴とする請求項 2 のパラジウム担持架橋高分子組成物を用いるアミドカルボニル化反応。

【請求項 4】

担持されたパラジウムが 0 価であることを特徴とする請求項 1 ないし 3 のいずれかのアミドカルボニル化反応方法。

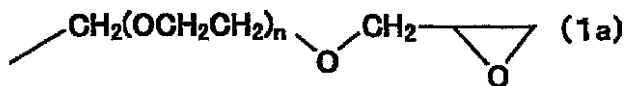
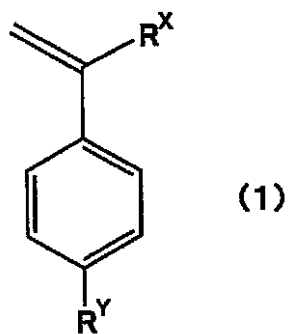
【請求項 5】

高分子パラジウム触媒は、
次式 (1) (2) (3)

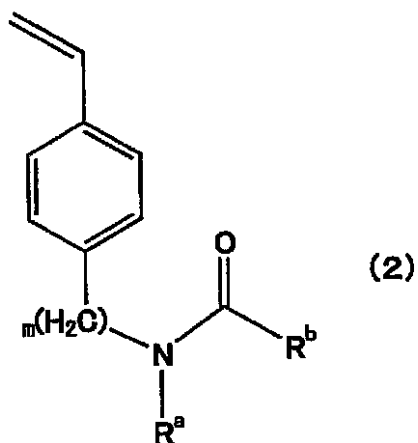
10

20

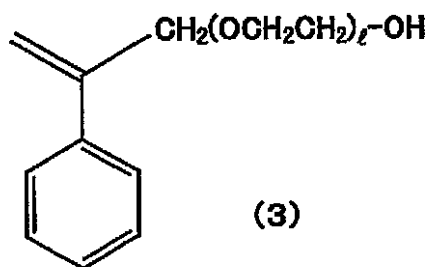
30



10



20



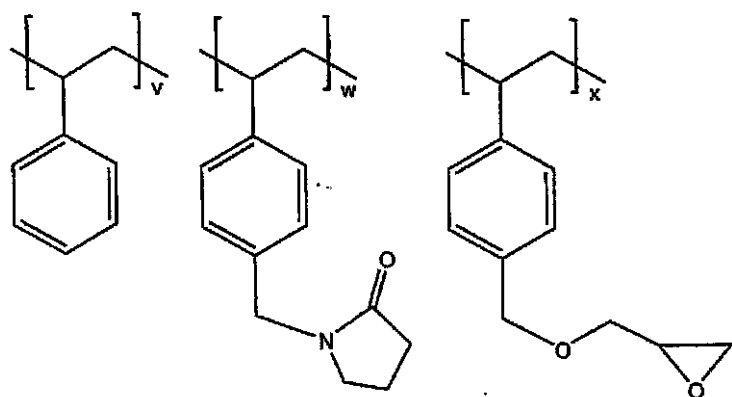
30

(式中の R^X および R^Y は、水素原子または式 1 a に示す置換基であって、少なくとも一方が水素原子を示す 1 種または 2 種以上のものを示し、 n は 0 ~ 6 の整数を、 m は 1 ~ 6 の整数を、 l は 0 ~ 10 の整数を示し、 R^a は、水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示し、 R^b は、置換基を有していてもよい炭化水素基を示し、さらに、 R^a と R^b は互いに結合してラクタム環を形成してもよい) で表わされるスチレン化合物を含有するモノマーのコポリマーにパラジウムを固定化したものであることを特徴とするアミドカルボニル化反応方法。

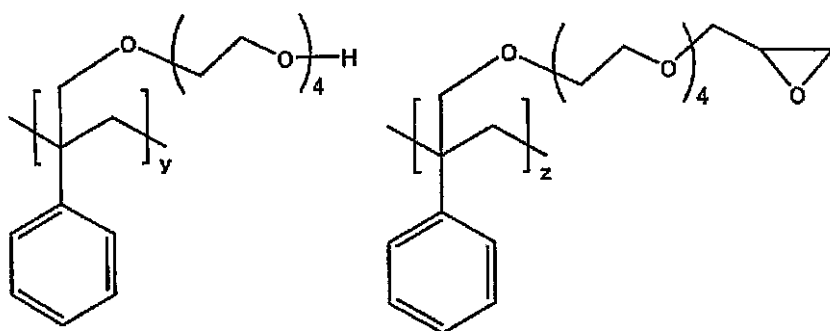
40

【請求項 6】

コポリマーは、次式



10



20

(式中、 $v/w/x/y/z = 0 \sim 90/3 \sim 80/0 \sim 20/3 \sim 20/0 \sim 20$ であって、 $x = z = 0$ でないことを示す)

で表わされることを特徴とする請求項 3 または 5 のアミドカルボニル化反応方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

この出願の発明は、触媒の回収、再利用が可能とされ、効率的に、かつクリーンな反応系により、生理活性等の各種の機能を有するものとして重要なアミノ酸化合物を合成することのできる新しいアミドカルボニル化反応方法とそのための触媒に関するものである。

30

【背景技術】

アルデヒド化合物とアンモニア、シアン化水素から α -アミノニトリルを得る、いわゆる Strecker 反応は、生成物の α -アミノニトリルを加水分解することによって容易に α -アミノ酸を得ることができることから、 α -アミノ酸の合成プロセスにおいて古くから用いられてきた。しかし、原料のシアン化合物の高い毒性や、 α -アミノニトリルの加水分解によって発生するアンモニウム塩を処理しなければならないという課題があった。一方、アルデヒド化合物とアミド、一酸化炭素とから、カルボニル化反応によって N-アシル- α -アミノ酸を合成する、いわゆるアミドカルボニル化反応はシアン化水素よりも毒性の低い一酸化炭素を用いる点や、すべての原料が生成物 (N-アシル- α -アミノ酸) に取り込まれるというアトムエコノミーの高い効率的な反応である点、さらには加水分解によって窒素上のアシル基を除去し α -アミノ酸に変換できるだけでなく、アシル基はカルボン酸として回収し、対応するアミドへ変換することで原料として再利用できる点など、Strecker 反応に比べて多くの利点を有している。このように優れた特徴のあるアミドカルボニル化反応を、1971年、若松らは遷移金属触媒であるコバルトカルボニルを用い、一酸化炭素/水素の加圧下で実施する方法を見出している (非特許文献 1, 特許文献 1)。

40

この若松らの方法においては一般に高温高压の条件を必要としているが、これに対し、1997年に Bellier らは、パラジウム触媒/臭化リチウム-硫酸助触媒を用いるアミドカルボニル化反応を報告している (非特許文献 2, 特許文献 2)。この方法は水素を必要とせず、より低い触媒量、一酸化炭素圧、温度で進行する効率的な反応である。また

50

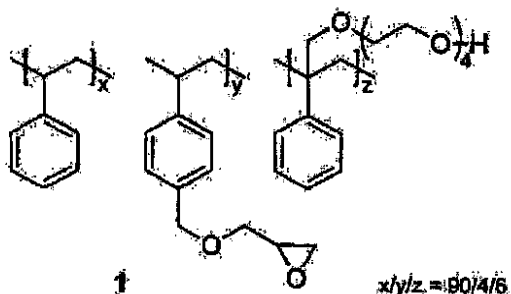
、B e l l e rらは、後に類似条件でのロジウム、イリジウム、ルテニウム錯体の触媒活性についても報告している（特許文献3）。さらにごく最近、この出願の発明者らは、白金触媒を用いるアミドカルボニル化反応を見出している（非特許文献3）。

一方、有機合成化学上最も有用な触媒の一つがパラジウム触媒である。その高分子固定化に関しても比較的古くから検討がなされ、多くの固定化パラジウム触媒が開発されてきた。しかしながら、これまでに開発されてきた高分子固定化触媒の多くは、高分子と活性中心である金属部分とを配位子によって繋げていたため、安定性に優れる反面、触媒自体の活性に大きく影響を与え、多くの場合対応する均一系触媒よりも触媒活性が低下することが問題となってきた。このような状況において、この出願の発明者らは、新しい高分子固定化触媒としてマイクロカプセル化触媒を開発してきた。このマイクロカプセル化触媒は、金属を物理的、あるいは静電的相互作用を利用して高分子上に固定化する手法であるため、均一系触媒に匹敵する、あるいは上回るような活性が期待できる。

10

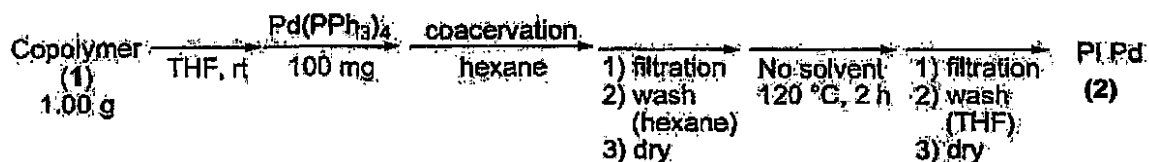
実際、すでに、発明者らは、マイクロカプセル化ルイス酸触媒、マイクロカプセル化オスミウム触媒およびマイクロカプセル化遷移金属触媒（パラジウム、ルテニウム）を開発し、これらが様々な有機合成反応において有効に機能することを報告している（非特許文献4）。しかしながら、これまで高分子担体として用いてきたポリスチレンは、反応溶媒によっては溶解する場合があります、その使用に制限があるという課題があった。そこで発明者らは、この問題を解決すべく検討を進め、“高分子C a r c e r a n d型（P o l y m e r I n c a r c e r a t e d (P I)）触媒と命名した新しい構成のパラジウム触媒を開発した（非特許文献5）。この触媒は、例えば次式のように側鎖にエポキシ基および水酸基を有する高分子（1）にパラジウムを固定化したものである。

20



30

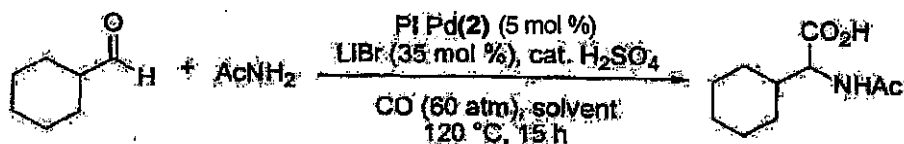
そしてより具体的には、次式のようにマイクロカプセル化法でまずパラジウムをポリマーに担持もしくは包含させた後に、無溶媒条件下、加熱することでポリマーを架橋し、通常の溶媒に不溶のパラジウム触媒とする。本触媒は、オレフィンの水素化反応やアリル位置置換反応において有効に機能し、何れも高収率をもって対応する生成物を与えた。さらに何れの場合もパラジウムの流出は起きず、触媒の回収、再使用が可能であることが確認されている。



40

そこで、この出願の発明者らは、上記のとおり新しいパラジウム触媒の特長を利用して前記のとおりアミドカルボニル化反応方法をより効率的に、かつクリーンな反応系において実現すべく検討を行ってきた。

しかしながら、前記B e l l e rらの報告に従って、NMP（1 - メチル - 2 - ピロリジノン）を溶媒とし、上記の新しいパラジウム触媒：P I P dを（2）用いて次式



の反応を試みたが、N - アシル - - アミノ酸の収率はわずか 9 % 以下にとどまる結果しか得られなかった。ジオキサン溶媒の場合には、収率はわずか数 % にすぎなかった。

【非特許文献 1】J . Chem . Soc . , Chem . Commun . , 1971 , 1540 .

【非特許文献 2】Angew . Chem . Int . Ed . , 1997 , 36 , 1540 10

【非特許文献 3】Chem . Lett . , 2003 , 160

【非特許文献 4】(a) J . Am . Chem . Soc . , 1998 , 120 , 2985 .

(b) J . Org . Chem . , 1998 , 63 , 6094 . (c) J . Am . Chem

Soc . , 1999 , 121 , 11229 . (d) Org . Lett . , 2001 , 3

, 2649 . (e) Angew . Chem . , Int . Ed . , 2001 , 40 , 346

9 . (f) Angew . Chem . , Int . Ed . , 2002 , 41 , 2602 (g)

Chem . Commun . , 2003 , 449

【非特許文献 5】J . Am . Chem . Soc . , 2003 , 125 , 3412 .

【特許文献 1】DE - B 2115985 (1971)

【特許文献 2】DB - B 19627717 (1996) 20

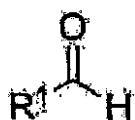
【特許文献 3】DE 100 12251 A1 (1999)

【発明の開示】

この出願の発明は、以上のような背景から、発明者らが開発した上記 P I パラジウム触媒の特長を生かし、これをさらに改善発展させることで、N - アシル - - アミノ酸合成を可能とするアミドカルボニル化反応を、クリーンな反応系において、より効率的、選択的に行うことのできる、新しいアミドカルボニル化反応方法を提供することを課題としている。

この出願は、上記の課題を解決するものとして以下の発明を提供する。

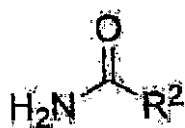
(1) 次式



30

(式中の R¹ は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す)

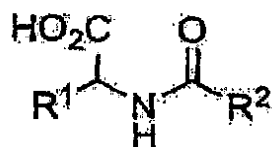
で表わされるアルデヒド化合物を、一酸化炭素ならびに次式



40

(式中の R² は置換基を有していてもよい炭化水素基を示す)

で表わされるアミド化合物と反応させて、次式



(式中の R¹ および R² は前記のものを示す)

で表わされるアミノ酸化合物を合成するアミドカルボニル化反応方法において、反応系に 50

長径が 20 nm 以下のパラジウムクラスターを含むパラジウム担持架橋高分子組成物を存在させることを特徴とするアミドカルボニル化反応方法。

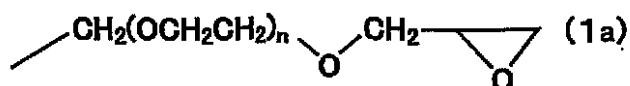
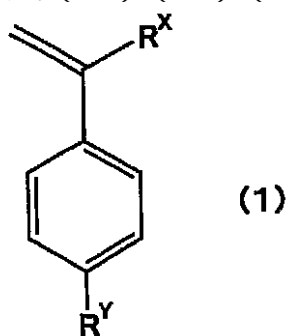
〔2〕パラジウム担持架橋高分子組成物が、パラジウムクラスターを含むマイクロカプセルを架橋反応に付して得られたものであることを特徴とするアミドカルボニル化反応方法

〔3〕マイクロカプセルが、芳香族基からなる疎水性部と、エポキシ基およびエポキシ基と反応する親水性部を含むコポリマーからなることを特徴とするパラジウム担持架橋高分子組成物を用いるアミドカルボニル化反応。

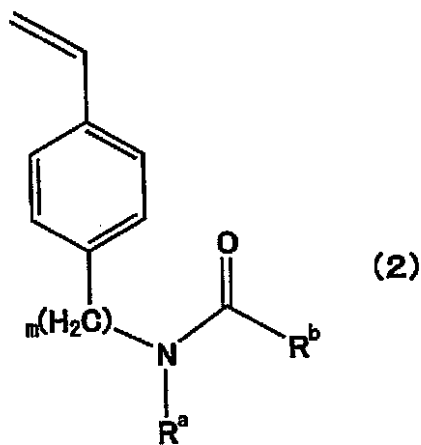
〔4〕担持されたパラジウムが 0 価であることを特徴とするアミドカルボニル化反応方法

10

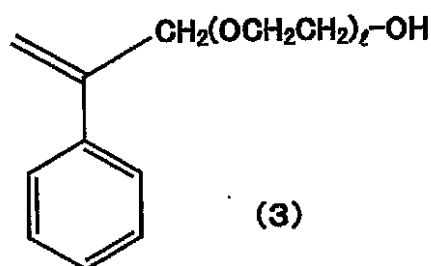
〔5〕高分子パラジウム触媒は、
次式 (1) (2) (3)



20



30



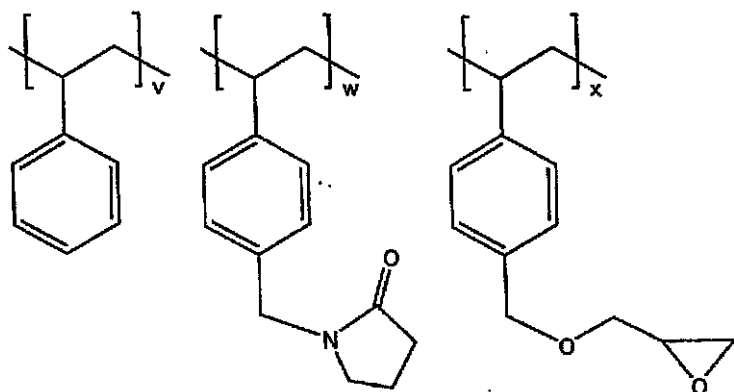
40

(式中の R^X および R^Y は、水素原子もしくは式 1 a に示す置換基であって、少なくとも一方が水素原子を示す 1 種または 2 種以上のものを示し、 n は 0 ~ 6 の整数を、 m は 1 ~ 6 の整数を、 l は 0 ~ 10 の整数を示し、 R^a は、水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示し、 R^b は、置換基を有していてもよい炭化水素基を示し、さらに、 R^a と R^b は互いに結合してラクタム環を形成してもよい) で表わされるスチレン化合物

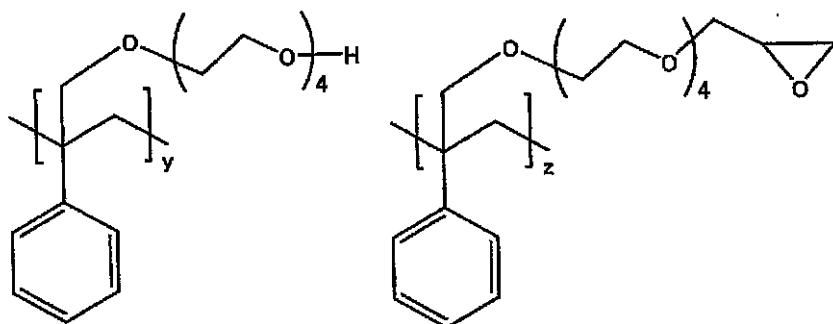
50

を含有するモノマーのコポリマーにパラジウムを固定化したものであることを特徴とするアミドカルボニル化反応方法。

〔6〕コポリマーは、次式



10



20

(式中、 $v/w/x/y/z = 0 \sim 90/3 \sim 80/0 \sim 20/3 \sim 20/0 \sim 20$ であって、 $x = z = 0$ でないことを示す)で表わされることを特徴とするアミドカルボニル化反応方法。

【発明を実施するための最良の形態】

この出願の発明は上記のとおりの特徴をもつものであるが、以下にその実施の形態について説明する。

30

まず、N-アシル- -アミノ酸を合成するアミドカルボニル化反応のための原料物質は、アルデヒド化合物、アミド化合物、そして一酸化炭素(CO)であるが、アルデヒド化合物については、前記式中の符号 R^1 は、水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基であり、またアミド化合物の符号 R^2 は、置換基を有していてもよい炭化水素基である。

ここで、炭化水素基としては、脂肪族、脂環式、または芳香族の炭化水素基の各種のものであってよく、飽和もしくは不飽和であってよい。また、炭化水素基は、異種原子(O、N、S等)を介して環を形成していてもよい。

また、これらの炭化水素基の置換基は、アミドカルボニル化反応を阻害しない限り適宜であってよい。アルコキシ基、ニトロ基、複素環基等の各種のものが考慮されてよい。

40

原料物質としてのアルデヒド化合物とアミド化合物との使用割合については特に限定的ではないが、通常は、モル比として0.1~1.0程度の範囲とすること、より好ましくは0.3~3.0の範囲とすることが考慮される。一酸化炭素(CO)については、特に限定的ではないが、反応系において、一般的には、10~80 atm程度の加圧条件で導入することが考慮される。

そして、アミドカルボニル化反応の反応系には、この出願の発明の高分子パラジウム触媒が存在するようにしている。この高分子パラジウム触媒は、長径が20 nm以下のパラジウムクラスターを含むパラジウム担持架橋高分子組成物として特徴づけられる。

パラジウム担持架橋高分子組成物については、その調製に特に限定はないが、たとえば

50

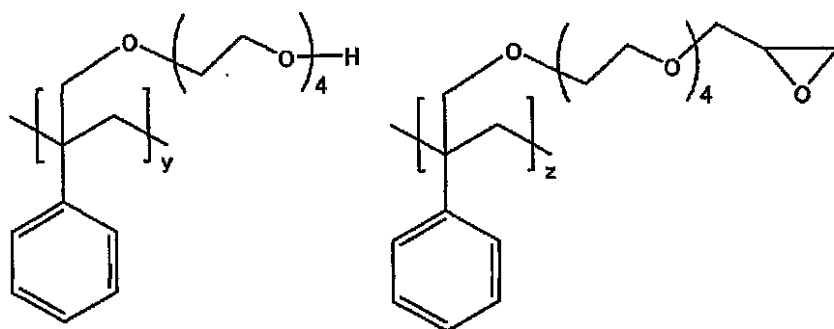
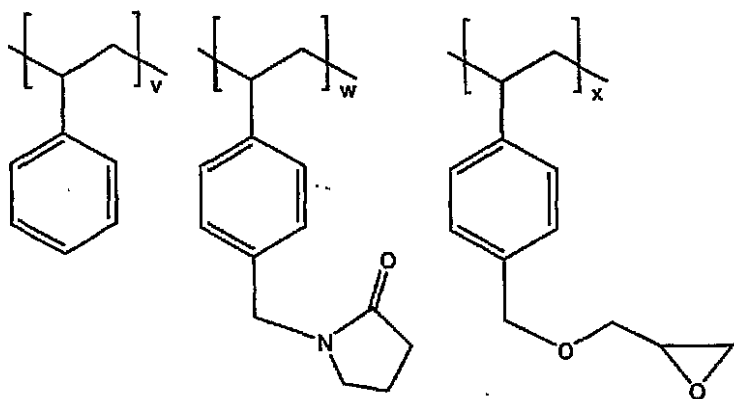
より好適には、パラジウムクラスターを含むマイクロカプセルを架橋反応させることにより得られたものが考慮される。この場合、マイクロカプセルについても各種の構成が考慮されてよいが、好適には、芳香族基からなる疎水性部と、エポキシ基およびエポキシ基と反応する親水性部を含むコポリマーからなるマイクロカプセルであることが例示される。

より好ましい上記の高分子パラジウム組成物としては、前記のとおり式(1)(2)(3)で表わされるスチレン、スチレン誘導体を含むモノマーのコポリマーにパラジウムを固定化したものである。

前記の式(1)においては、式中の R^X および R^Y は、水素原子または式1aに示す置換基であって、少なくとも一方が水素原子を示す1種もしくは2種以上のものを示し、 n は0~6の整数を示す。また式(2)(3)については、 m は1~6の整数を、 1 は0~10の整数を示し、 R^a は、水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示し、 R^b は、置換基を有していてもよい炭化水素基を示し、さらに、 R^a と R^b は互いに結合してラクタム環を形成してもよい。

また、式(2)のアミド基においては、 R^a および R^b は窒素原子と結合して環を形成しているものが安定性や触媒能の点においてより好ましい。

そして、さらに具体的には、好適な例を示すと、上記のコポリマーは、前記のように次式



(式中、 $v/w/x/y/z = 0 \sim 90/3 \sim 80/0 \sim 20/3 \sim 20/0 \sim 20$ であって、 $x = z = 0$ でないことを示す)で表わされるものである。

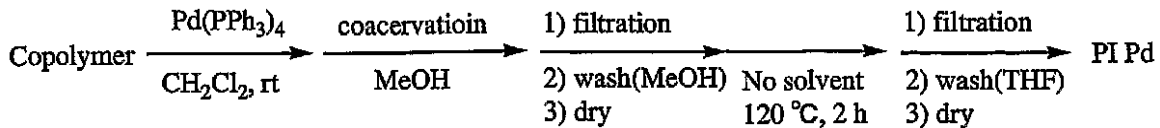
このものの、高分子の平均分子量としては、一般的には、重量平均分子量(Mw)として、5,000~150,000の範囲、より好ましくは15,000~100,000の範囲が考慮される。

固定したパラジウムが流失することを抑え、通常の溶媒にも不溶とするためには、この出願の発明の高分子パラジウム触媒では、加熱処理して架橋を促すことが有効でもある。

また、上記のようなユニット構成の単位係数 w 、 x 、 y 、および z 、さらには平均分子量についても、パラジウム固定化の安定性と触媒能の観点より定められる。

たとえば以上のようなこの出願の発明の高分子パラジウム触媒は、たとえば発明者らがすでに提案している(非特許文献5)方法と同様にして調製することができる。たとえば

次式のプロセスとして例示することができる。



一般的には、例えばマイクロカプセル化の際の溶解は、

極性良溶媒：THF、ジオキサン、アセトン、DMF、NMPなど

非極性良溶媒：トルエン、ジクロロメタン、クロロホルムなど

極性貧溶媒：メタノール、エタノール、ブタノール、アミルアルコールなど

非極性貧溶媒：ヘキサン、ヘプタン、オクタンなどを用いることが考慮される。

10

その際の条件としては次のことが考慮される。

良溶媒中の高分子の濃度：1～100g/リットル

良溶媒中のパラジウム触媒の濃度：1～100mmol/リットル

良溶媒に対する貧溶媒の濃度：0.1～10(v/v)、好ましくは0.5～5(v/v)

また、熱架橋の条件としては、

温度：80～160、好ましくは100～140

反応時間：30分～12時間、好ましくは1時間～4時間が考慮される。

この出願の発明のアミドカルボニル化反応では、以上のようなパラジウム担持架橋高分子組成物を、反応原料物質に対するパラジウムのモル比として、通常は0.1～10モル%の割合で、より好ましくは0.5～5モル%の割合で使用することが考慮される。そして、パラジウム担持架橋高分子組成物とともに、反応系には、反応原料物質に対して10～50モル%のテトラアルキルアンモニウム・プロミド等の第四級アンモニウム塩や、5～25モル%の硫酸を添加することも好適に考慮される。

20

また、反応には、適宜な溶媒を使用することができる。なかでもジオキサンは好適なものの一つである。反応温度としては、一般的には80～200の範囲が考慮される。

なお、この出願の発明のパラジウム担持架橋高分子組成物は、アミドカルボニル化反応において有効なだけでなく、オレフィンの水素添加反応等の各種の用途へも有効なものである。

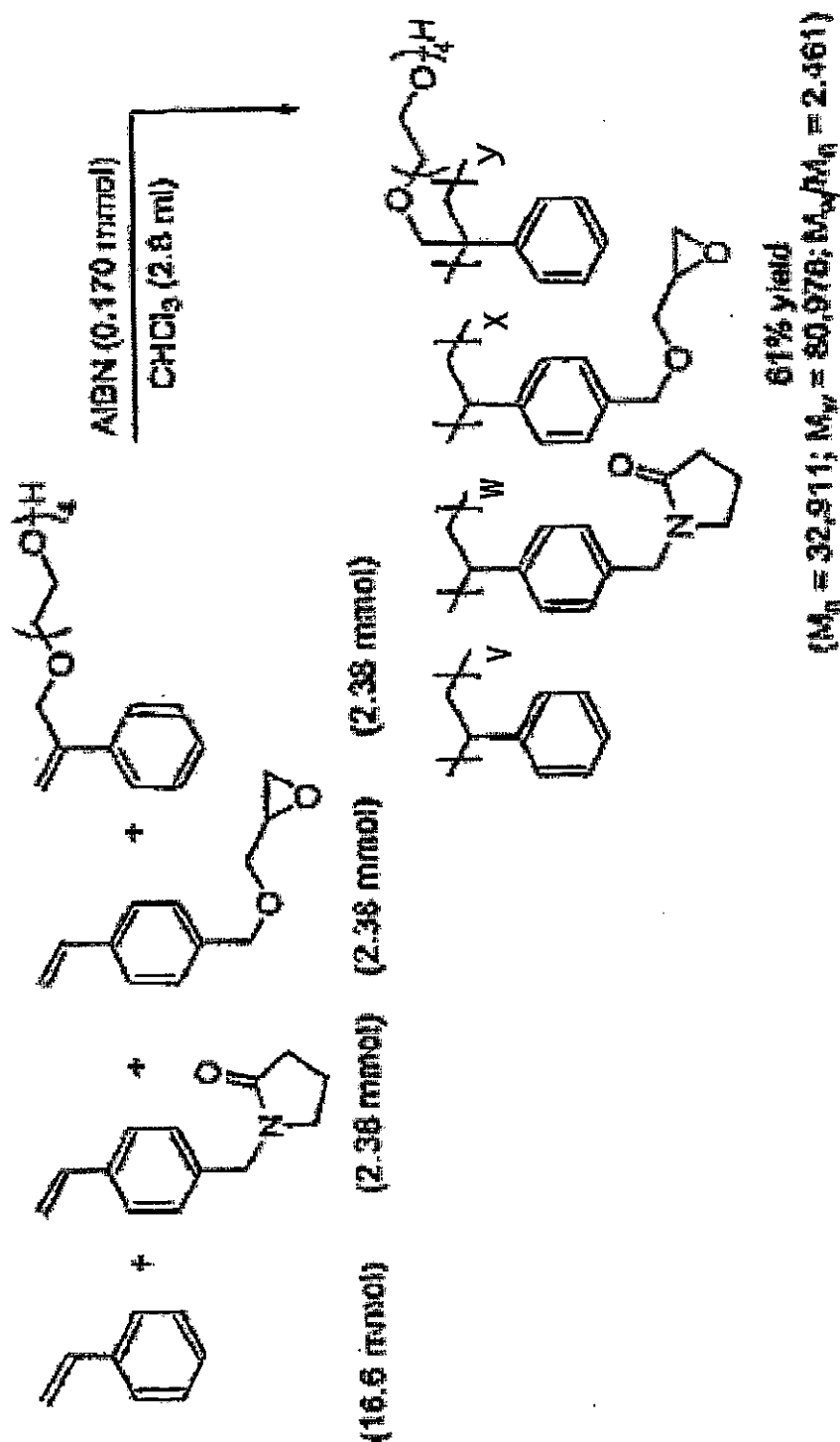
そこで以下に実施例を示し、さらに詳しく説明する。もちろん以下の例によって発明が

30

限定されることはない。

【実施例】

< 1 > 次の反応式



10

20

30

40

50

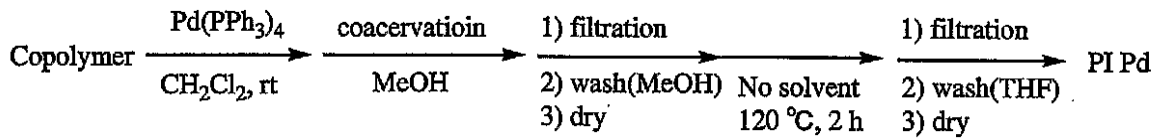
に従って、コポリマーを調製した。

すなわち、スチレン (1.75 g, 16.6 mmol)、1-(4-ビニルベンジル)ピロリジン-2-オン (500 mg, 2.38 mmol)、4-ビニルベンジルグリシジルエーテル (452 mg, 2.38 mmol)、テトラエチレングリコールモノ-2-フェニル-2-プロペニルエーテル (738 mg, 2.38 mmol) 及び AIBN (28 mg, 0.17 mmol) をクロロホルム (2.8 mL) に溶解し、アルゴン雰囲気下で 48 時間、還流条件下で加熱攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、氷冷したメタノール (500 mL) 中に滴下してコポリマーを固化させた。デカンテーションにより上澄みを取り除いた後、少量のテトラヒドロフランによってコポリマーを溶解し、氷冷したメタノール (500 mL) 中に再度滴下した。沈殿したコポリマーをろ過、メタノール洗浄した後、室温下で減圧乾燥することにより、上記コポリマーを 2.10 g (収率 61

%) 得た。

得られたコポリマーの各モノマーの組成比 (v / w / x / y) = 71 / 13 / 10 / 6、数平均分子量 (Mn) = 32,911、重量平均分子量 (Mw) = 80,978、分散度 (Mw / Mn) = 2.461であった。

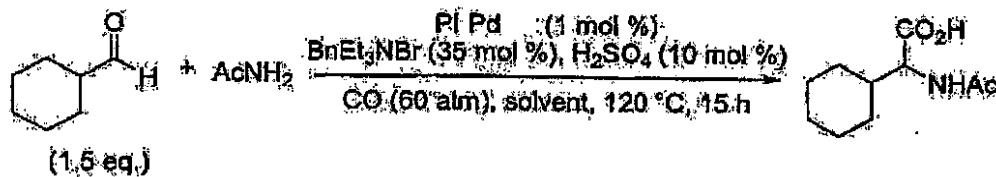
< 2 > 次いで得られたコポリマーを用いて、次式



のプロセスに従ってパラジウム担持架橋高分子組成物を調製した。

すなわち、コポリマー (1.0 g)、Pd(PPh₃)₄ (1.0 g) をジクロロメタン (20 ml) に溶解し 24 時間攪拌した。これにメタノール (50 ml) を徐々に加えてパラジウム含有コポリマーを凝集させた。上澄みをデカンテーションで取り除き、メタノールで数回洗浄後、減圧乾燥した。引き続き 120 °C で 2 時間加熱することによってコポリマー同士を架橋させた。THF で洗浄後乾燥して、パラジウム担持架橋高分子を得た (801 mg)。パラジウム含量 = 0.82 mmol / g であった。

< 3 > 調製された上記 < 2 > のパラジウム担持架橋高分子組成物を用いて、次式



のアミドカルボニル化反応を行った。

すなわち、パラジウム担持架橋高分子 (12.2 mg, 0.01 mmol)、アセトアミド (59.1 mg, 1.0 mmol)、BnEt₃NBr (95.3 mg, 0.35 mmol) 及びシクロヘキサンカルボキサアルデヒド (168 mg, 1.5 mmol) を 0.05 M 硫酸 - ジオキサン溶液 (2 mL, 0.10 mmol) 中混合した。反応容器をオートクレーブに入れ、60 atm の一酸化炭素雰囲気下、120 °C にて 15 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、一酸化炭素を排出し、メタノール (50 mL) を加えた。触媒をろ過によって除去した後、ろ液に内部標準物質である 2,6-キシレノールを加えて HPLC にて分析し、収率を決定した (収率 96%)。また、触媒からのパラジウム (Pd) の漏出はろ液の蛍光 X 線分析 (XRF) において全く観測されなかった。

さらに、本反応は目的とする N-アシル - -アミノ酸を単離することも可能である。すなわち、上記反応のろ液を減圧濃縮した後、残渣を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈し、クロロホルム及び酢酸エチルにて洗浄した。次に、水相にリン酸を加えて pH 2 とした後、酢酸エチルにて抽出し、有機相を合一し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、溶液を減圧濃縮し、目的とする N-アシル - -アミノ酸を得た (単離収率 100%)。

一方、四級アンモニウム塩として Et₄NBr (35 mol%) を用いた場合の収率は 72%、Bu₄NBr (35 mol%) を用いた場合の収率は 98% であった。

溶媒をアセトニトリルとした場合には、パラジウムの極微量の流失があったが、収率は定量的であった。

同様にして、各種のアルデヒド化合物とアミド化合物とを反応させ、次表のとおり結果で N-アシル - -アミノ酸を合成することができた。

10

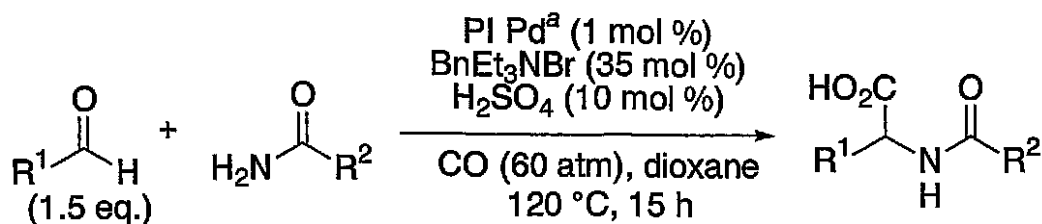
20

30

40

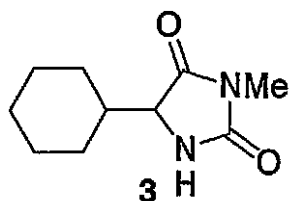
【表 1】

表 1



entry	R ¹	R ²	yield (%) ^b
1	c-Hex	Me	quant (96) ^{c,d}
2	c-Hex	(CH ₂) ₄ Me	75 ^c
3	c-Hex	Ph	20 ^c
4	c-Hex	NHMe	20 ^{c,e}
5	PhCH ₂ CH ₂	Me	49 ^{c,f}
6	<i>i</i> -Pr	Me	67
7	<i>t</i> -Bu	Me	55
8	Ph	Me	78
9	<i>p</i> -CF ₃ C ₆ H ₄	Me	46 ^g
10	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	Me	38
11	α -Naph	Me	58 ^g
12	β -Naph	Me	44 ^h

^a Unless otherwise noted, the loading level of the palladium was 1.04 mmol/g. ^b Isolated yields. ^c Yield was determined by HPLC analysis. ^d The loading level of the palladium was 0.820 mmol/g. ^e The product was identified as **3**. ^f The reaction mixture was stirred at rt for 6 h before introducing CO. ^g The loading level of the palladium was 0.629 mmol/g. ^h The reaction was performed for 24 h.



【産業上の利用可能性】

上記のとおりこの出願の第1の発明によれば、前記のとおりStrecker反応に比べてはるかに多くの利点を有しているアミドカルボニル化反応によるN-アシル-アミノ酸の合成を、新しい高分子固定化パラジウム触媒によって、クリーンな反応系で

10

20

30

40

50

、触媒の回収、再利用を可能とし、高効率、高選択的に実現することが可能とされる。

第2、第3、そして第4の発明によれば、以上のように優れた効果がより一層顕著なものとして実現される。

また、第5から第8の発明によれば、以上のとおりの優れた効果を発するアミドカルボニル化反応を可能とするパラジウム触媒が提供されることになる。

【手続補正書】

【提出日】平成18年12月8日(2006.12.8)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

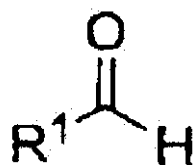
【補正方法】変更

【補正の内容】

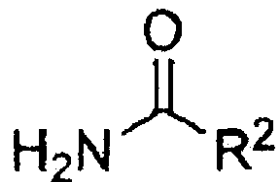
【特許請求の範囲】

【請求項1】

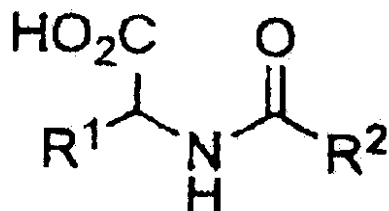
次式



(式中R¹は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す)で表わされるアルデヒド化合物を、一酸化炭素ならびに次式



(式中R²は置換基を有していてもよい炭化水素基を示す)で表わされるアミド化合物と反応させて、次式



(式中R¹およびR²は前記のものを示す)

で表わされるアミノ酸化合物を合成するアミドカルボニル化反応方法において、反応系に長径が20nm以下のパラジウムクラスターを含むパラジウム担持架橋高分子組成物を存在させることを特徴とするアミドカルボニル化反応方法。

【請求項2】

パラジウム担持架橋高分子組成物が、パラジウムクラスターを含むマイクロカプセルを架橋反応に付して得られたものであることを特徴とする請求項1のアミドカルボニル化反応方法。

【請求項3】

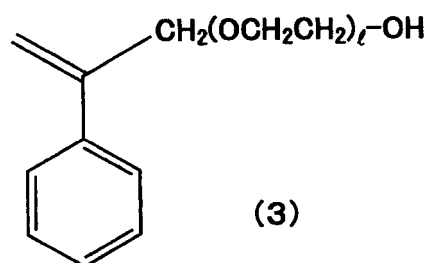
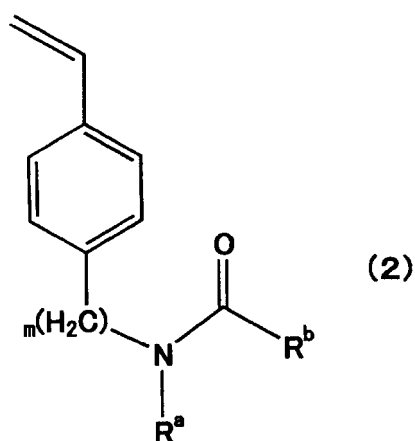
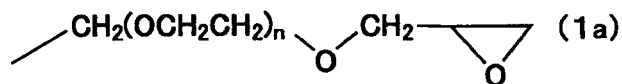
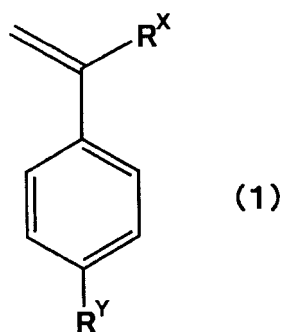
マイクロカプセルが、芳香族基からなる疎水性部と、エポキシ基およびエポキシ基と反応する親水性部を含むコポリマーからなることを特徴とする請求項2のパラジウム担持架橋高分子組成物を用いるアミドカルボニル化反応。

【請求項 4】

担持されたパラジウムが 0 価であることを特徴とする請求項 1 ないし 3 のいずれかのアミドカルボニル化反応方法。

【請求項 5】

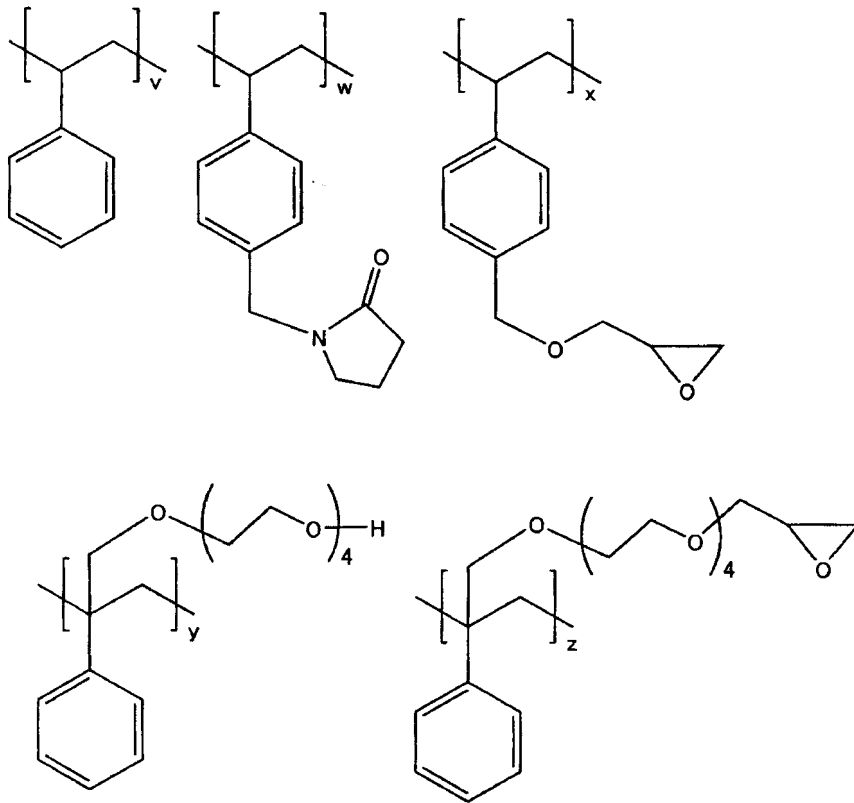
パラジウム担持架橋高分子組成物は、
次式 (1) (2) (3)



(式中の R^X および R^Y は、水素原子または式 1 a に示す置換基であって、少なくとも一方が水素原子を示す 1 種または 2 種以上のものを示し、 n は 0 ~ 6 の整数を、 m は 1 ~ 6 の整数を、 l は 0 ~ 10 の整数を示し、 R^a は、水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示し、 R^b は、置換基を有していてもよい炭化水素基を示し、さらに、 R^a と R^b は互いに結合してラクタム環を形成してもよい) で表わされるスチレン化合物を含むモノマーのコポリマーにパラジウムを固定化したものであることを特徴とする請求項 3 または 4 のアミドカルボニル化反応方法。

【請求項 6】

コポリマーは、次式



(式中、 $v/w/x/y/z = 0 \sim 90/3 \sim 80/0 \sim 20/3 \sim 20/0 \sim 20$ であって、 $x = z = 0$ でないことを示す)

で表わされることを特徴とする請求項3または5のアミドカルボニル化反応方法。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

この出願の発明は、触媒の回収、再利用が可能とされ、効率的に、かつクリーンな反応系により、生理活性等の各種の機能を有するものとして重要なアミノ酸化合物を合成することのできる新しいアミドカルボニル化反応方法とそのための触媒に関するものである。

【背景技術】

【0002】

アルデヒド化合物とアンモニア、シアン化水素から α -アミノニトリルを得る、いわゆるStrecker反応は、生成物の α -アミノニトリルを加水分解することによって容易に α -アミノ酸を得ることができることから、 α -アミノ酸の合成プロセスにおいて古くから用いられてきた。しかし、原料のシアン化合物の高い毒性や、 α -アミノニトリルの加水分解によって発生するアンモニウム塩を処理しなければならないという課題があった。一方、アルデヒド化合物とアミド、一酸化炭素とから、カルボニル化反応によってN-アシル- α -アミノ酸を合成する、いわゆるアミドカルボニル化反応はシアン化水素よりも毒性の低い一酸化炭素を用いる点や、すべての原料が生成物(N-アシル- α -アミノ酸)に取り込まれるというアトムエコノミーの高い効率的な反応である点、さらには加水分解によって窒素上のアシル基を除去し α -アミノ酸に変換できるだけでなく、アシル基はカルボン酸として回収し、対応するアミドへ変換することで原料として再利用できる点など、Strecker反応に比べて多くの利点を有している。このように優れた特徴のあるアミドカル

ボニル化反応を、1971年、若松らは遷移金属触媒であるコバルトカルボニルを用い、一酸化炭素/水素の加圧下で実施する方法を見出している（非特許文献1，特許文献1）。

【0003】

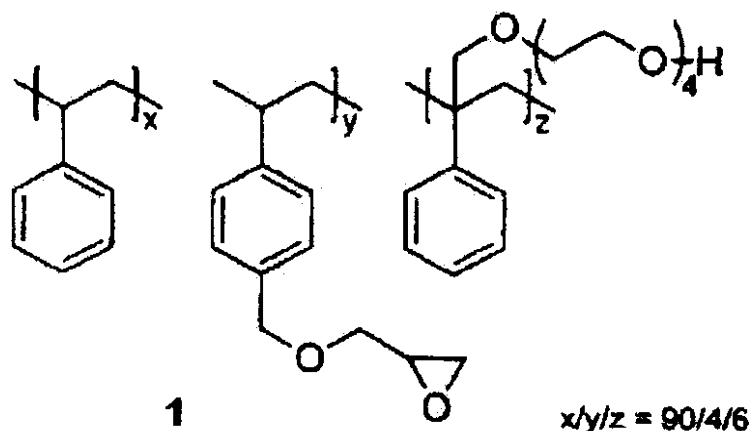
この若松らの方法においては一般に高温高圧の条件を必要としているが、これに対し、1997年にBellerらは、パラジウム触媒/臭化リチウム-硫酸助触媒を用いるアミドカルボニル化反応を報告している（非特許文献2、特許文献2）。この方法は水素を必要とせず、より低い触媒量、一酸化炭素圧、温度で進行する効率的な反応である。また、Bellerらは、後に類似条件でのロジウム、イリジウム、ルテニウム錯体の触媒活性についても報告している（特許文献3）。さらにごく最近、この出願の発明者らは、白金触媒を用いるアミドカルボニル化反応を見出している（非特許文献3）。

【0004】

一方、有機合成化学上最も有用な触媒の一つがパラジウム触媒である。その高分子固定化に関しても比較的古くから検討がなされ、多くの固定化パラジウム触媒が開発されてきた。しかしながら、これまでに開発されてきた高分子固定化触媒の多くは、高分子と活性中心である金属部分とを配位子によって繋げていたため、安定性に優れる反面、触媒自体の活性に大きく影響を与え、多くの場合対応する均一系触媒よりも触媒活性が低下することが問題となってきた。このような状況において、この出願の発明者らは、新しい高分子固定化触媒としてマイクロカプセル化触媒を開発してきた。このマイクロカプセル化触媒は、金属を物理的、あるいは静電的相互作用を利用して高分子上に固定化する手法であるため、均一系触媒に匹敵する、あるいは上回るような活性が期待できる。

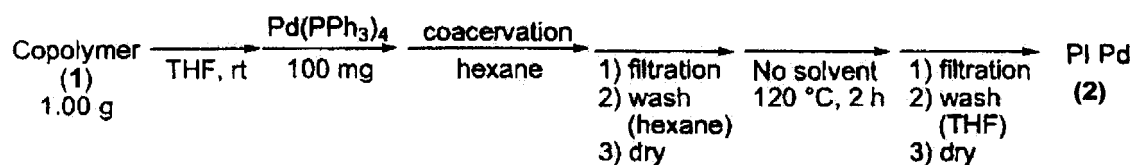
【0005】

実際、すでに、発明者らは、マイクロカプセル化ルイス酸触媒、マイクロカプセル化オスミウム触媒およびマイクロカプセル化遷移金属触媒（パラジウム、ルテニウム）を開発し、これらが様々な有機合成反応において有効に機能することを報告している（非特許文献4）。しかしながら、これまで高分子担体として用いてきたポリスチレンは、反応溶媒によっては溶解する場合があります、その使用に制限があるという課題があった。そこで発明者らは、この問題を解決すべく検討を進め、“高分子Carcerand型（Polymer Incarcerated(PI)）触媒と命名した新しい構成のパラジウム触媒を開発した（非特許文献5）。この触媒は、例えば次式のように側鎖にエポキシ基および水酸基を有する高分子（1）にパラジウムを固定化したものである。



【0006】

そしてより具体的には、次式のようにマイクロカプセル化法でまずパラジウムをポリマーに担持もしくは包含させた後に、無溶媒条件下、加熱することでポリマーを架橋し、通常の溶媒に不溶のパラジウム触媒とする。本触媒は、オレフィンの水素化反応やアリル位置置換反応において有効に機能し、何れも高収率をもって対応する生成物を与えた。さらに何れの場合もパラジウムの流出は起きず、触媒の回収、再使用が可能であることが確認されている。

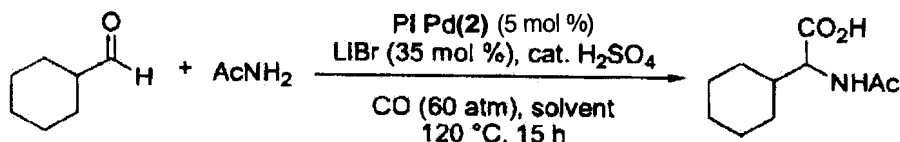


【0007】

そこで、この出願の発明者らは、上記のとおり新しいパラジウム触媒の特長を利用して前記のとおりアミドカルボニル化反応方法をより効率的に、かつクリーンな反応系において実現すべく検討を行ってきた。

【0008】

しかしながら、前記Bellerらの報告に従って、NMP（1-メチル-2-ピロリジノン）を溶媒とし、上記の新しいパラジウム触媒：PI Pdを（2）用いて次式



【0009】

の反応を試みたが、N-アシル- -アミノ酸の収率はわずか9%以下にとどまる結果しか得られなかった。ジオキサン溶媒の場合には、収率はわずか数%にすぎなかった。

【0010】

非特許文献1：J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1971, 1540.

非特許文献2：Angew. Chem. Int. Ed., 1997, 36, 1540

非特許文献3：Chem. Lett., 2003, 160

非特許文献4：(a) J. Am. Chem. Soc., 1998, 120, 2985. (b) J. Org. Chem., 1998, 63, 6094. (c) J. Am. Chem. Soc., 1999, 121, 11229. (d) Org. Lett., 2001, 3, 2649. (e) Angew. Chem., Int. Ed., 2001, 40, 3469. (f) Angew. Chem., Int. Ed., 2002, 41, 2602 (g) Chem. Commun., 2003, 449

非特許文献5：J. Am. Chem. Soc., 2003, 125, 3412.

特許文献1：DE-B 2115985 (1971)

特許文献2：DE-B 19627717 (1996)

特許文献3：DE 100 12251 A1 (1999)

【発明の開示】

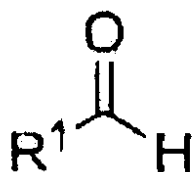
【0011】

この出願の発明は、以上のような背景から、発明者らが開発した上記PI Pdパラジウム触媒の特長を生かし、これをさらに改善発展させることで、N-アシル- -アミノ酸合成を可能とするアミドカルボニル化反応を、クリーンな反応系において、より効率的、選択的に行うことのできる、新しいアミドカルボニル化反応方法を提供することを課題としている。

【0012】

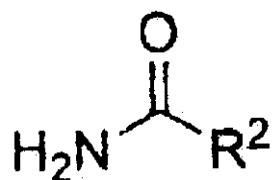
この出願は、上記の課題を解決するものとして以下の発明を提供する。

〔1〕次式



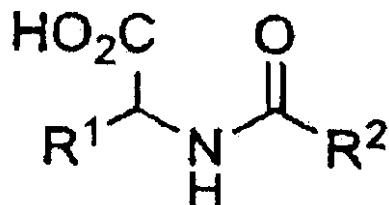
【0013】

（式中のR¹は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す）で表わされるアルデヒド化合物を、一酸化炭素ならびに次式



【0014】

(式中の R^2 は置換基を有していてもよい炭化水素基を示す)
で表わされるアミド化合物と反応させて、次式



【0015】

(式中の R^1 および R^2 は前記のものを示す)

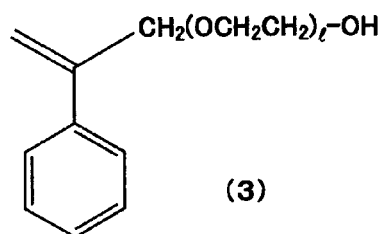
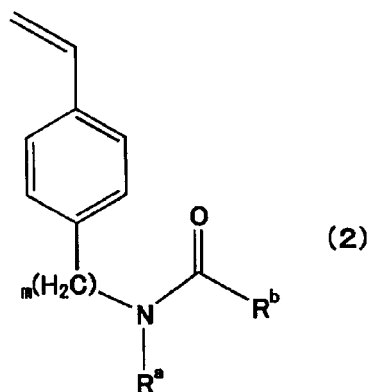
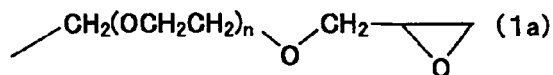
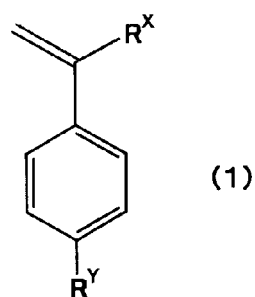
で表わされるアミノ酸化合物を合成するアミドカルボニル化反応方法において、反応系に長径が 20 nm 以下のパラジウムクラスターを含むパラジウム担持架橋高分子組成物を存在させることを特徴とするアミドカルボニル化反応方法。

〔2〕パラジウム担持架橋高分子組成物が、パラジウムクラスターを含むマイクロカプセルを架橋反応に付して得られたものであることを特徴とするアミドカルボニル化反応方法。

〔3〕マイクロカプセルが、芳香族基からなる疎水性部と、エポキシ基およびエポキシ基と反応する親水性部を含むコポリマーからなることを特徴とするパラジウム担持架橋高分子組成物を用いるアミドカルボニル化反応。

〔4〕担持されたパラジウムが 0 価であることを特徴とするアミドカルボニル化反応方法。

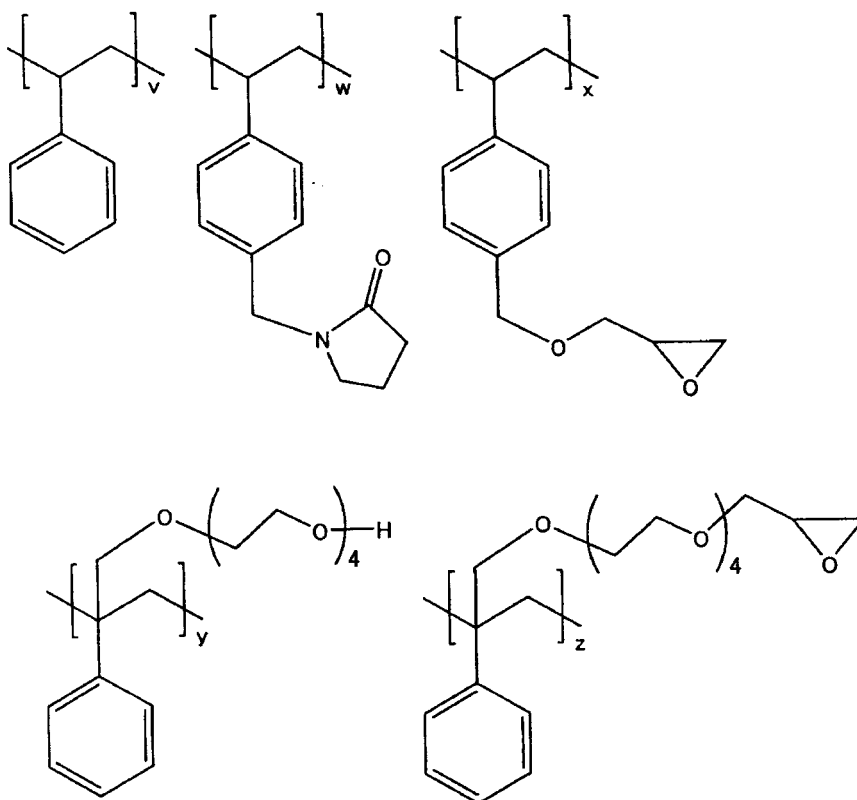
〔5〕パラジウム担持架橋高分子組成物は、
次式 (1) (2) (3)



【 0 0 1 6 】

(式中の R^X および R^Y は、水素原子もしくは式 1 a に示す置換基であって、少なくとも一方が水素原子を示す 1 種または 2 種以上のものを示し、 n は 0 ~ 6 の整数を、 m は 1 ~ 6 の整数を、 l は 0 ~ 10 の整数を示し、 R^a は、水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示し、 R^b は、置換基を有していてもよい炭化水素基を示し、さらに、 R^a と R^b は互いに結合してラクタム環を形成してもよい) で表わされるスチレン化合物を含有するモノマーのコポリマーにパラジウムを固定化したものであることを特徴とするアミドカルボニル化反応方法。

〔 6 〕 コポリマーは、次式



【0017】

(式中、 $v/w/x/y/z = 0 \sim 90/3 \sim 80/0 \sim 20/3 \sim 20/0 \sim 20$ であって、 $x = z = 0$ でないことを示す)で表わされることを特徴とするアミドカルボニル化反応方法。

【発明を実施するための最良の形態】

【0018】

この出願の発明は上記のとおりの特徴をもつものであるが、以下にその実施の形態について説明する。

【0019】

まず、N-アシル- -アミノ酸を合成するアミドカルボニル化反応のための原料物質は、アルデヒド化合物、アミド化合物、そして一酸化炭素(CO)であるが、アルデヒド化合物については、前記式中の符号 R^1 は、水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基であり、またアミド化合物の符号 R^2 は、置換基を有していてもよい炭化水素基である。

【0020】

ここで、炭化水素基としては、脂肪族、脂環式、または芳香族の炭化水素基の各種のものであってよく、飽和もしくは不飽和であってよい。また、炭化水素基は、異種原子(O、N、S等)を介して環を形成していてもよい。

【0021】

また、これらの炭化水素基の置換基は、アミドカルボニル化反応を阻害しない限り適宜であってよい。アルコキシ基、ニトロ基、複素環基等の各種のものが考慮されてよい。

【0022】

原料物質としてのアルデヒド化合物とアミド化合物との使用割合については特に限定的ではないが、通常は、モル比として0.1~1.0程度の範囲とすること、より好ましくは0.3~3.0の範囲とすることが考慮される。一酸化炭素(CO)については、特に限定的ではないが、反応系において、一般的には、1.0~8.0 atm程度の加圧条件で導入することが考慮される。

【0023】

そして、アミドカルボニル化反応の反応系には、この出願の発明の高分子パラジウム触媒が存在するようにしている。この高分子パラジウム触媒は、長径が20 nm以下のパラジウムクラスターを含むパラジウム担持架橋高分子組成物として特徴づけられる。

【0024】

パラジウム担持架橋高分子組成物については、その調製に特に限定はないが、たとえばより好適には、パラジウムクラスターを含むマイクロカプセルを架橋反応させることにより得られたものが考慮される。この場合、マイクロカプセルについても各種の構成が考慮されてよいが、好適には、芳香族基からなる疎水性部と、エポキシ基およびエポキシ基と反応する親水性部を含むコポリマーからなるマイクロカプセルであることが例示される。

【0025】

より好ましい上記のパラジウム担持架橋高分子組成物としては、前記のとおり式(1)(2)(3)で表わされるスチレン、スチレン誘導体を含有するモノマーのコポリマーにパラジウムを固定化したものである。

【0026】

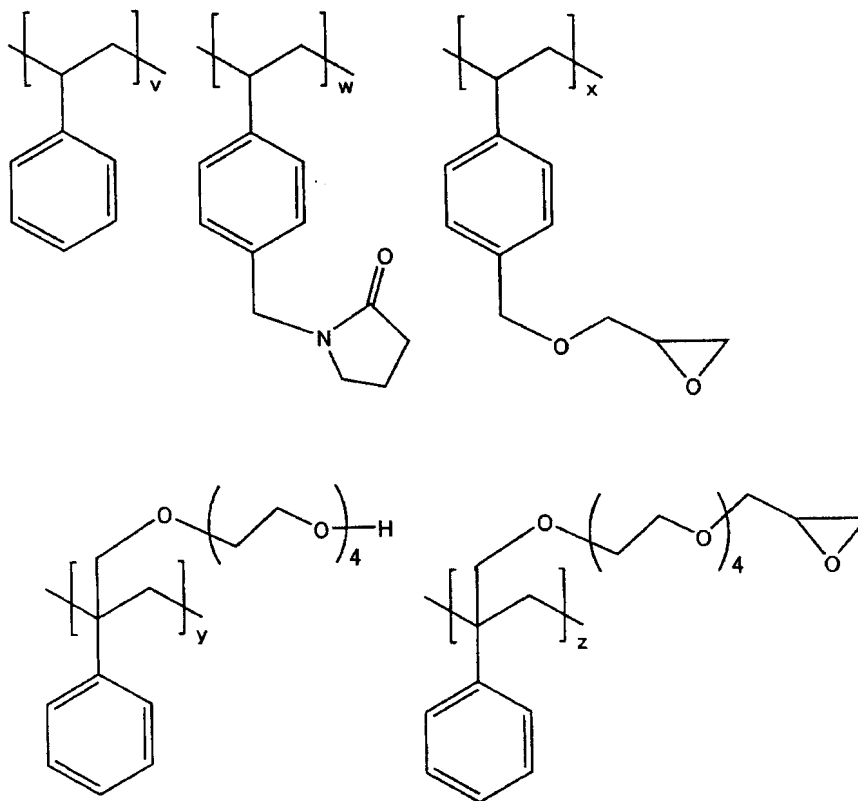
前記の式(1)においては、式中の R^X および R^Y は、水素原子または式1aに示す置換基であって、少なくとも一方が水素原子を示す1種もしくは2種以上のものを示し、 n は0~6の整数を示す。また式(2)(3)については、 m は1~6の整数を、 l は0~10の整数を示し、 R^a は、水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示し、 R^b は、置換基を有していてもよい炭化水素基を示し、さらに、 R^a と R^b は互いに結合してラクタム環を形成してもよい。

【0027】

また、式(2)のアミド基においては、 R^a および R^b は窒素原子と結合して環を形成しているものが安定性や触媒能の点においてより好ましい。

【0028】

そして、さらに具体的には、好適な例を示すと、上記のコポリマーは、前記のように次式



【0029】

(式中、 $v/w/x/y/z = 0 \sim 90 / 3 \sim 80 / 0 \sim 20 / 3 \sim 20 / 0 \sim 20$ であ

って、 $x = z = 0$ でないことを示す) で表わされるものである。

【0030】

このものの、高分子の平均分子量としては、一般的には、重量平均分子量 (M_w) として、5,000 ~ 150,000 の範囲、より好ましくは 15,000 ~ 100,000 の範囲が考慮される。

【0031】

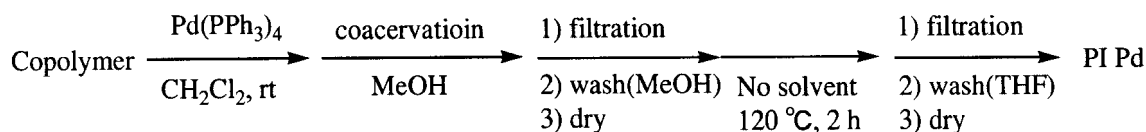
固定したパラジウムが流失することを抑え、通常の溶媒にも不溶とするためには、この出願の発明の パラジウム担持架橋高分子組成物 では、加熱処理して架橋を促すことが有効でもある。

【0032】

また、上記のようなユニット構成の単位係数 w , x , y 、および z 、さらには平均分子量についても、パラジウム固定化の安定性と触媒能の観点より定められる。

【0033】

たとえば以上のようなこの出願の発明の パラジウム担持架橋高分子組成物 は、たとえば発明者らがすでに提案している (非特許文献 5) 方法と同様にして調製することができる。たとえば次式のプロセスとして例示することができる。



【0034】

一般的には、例えばマイクロカプセル化の際の溶解は、
 極性良溶媒：THF、ジオキサン、アセトン、DMF、NMP など
 非極性良溶媒：トルエン、ジクロロメタン、クロロホルムなど
 極性貧溶媒：メタノール、エタノール、ブタノール、アミルアルコールなど
 非極性貧溶媒：ヘキサン、ヘプタン、オクタンなどを用いることが考慮される。
 その際の条件としては次のことが考慮される。

良溶媒中の高分子の濃度：1 ~ 100 g / リットル

良溶媒中のパラジウム触媒の濃度：1 ~ 100 mmol / リットル

良溶媒に対する貧溶媒の濃度：0.1 ~ 10 (v/v)、好ましくは 0.5 ~ 5 (v/v)

また、熱架橋の条件としては、

温度：80 ~ 160、好ましくは 100 ~ 140

反応時間：30分 ~ 12時間、好ましくは 1時間 ~ 4時間が考慮される。

【0035】

この出願の発明のアミドカルボニル化反応では、以上のようなパラジウム担持架橋高分子組成物を、反応原料物質に対するパラジウムのモル比として、通常は 0.1 ~ 10 モル% の割合で、より好ましくは 0.5 ~ 5 モル% の割合で使用することが考慮される。そして、パラジウム担持架橋高分子組成物とともに、反応系には、反応原料物質に対して 10 ~ 50 モル% のテトラアルキルアンモニウム・プロミド等の第四級アンモニウム塩や、5 ~ 25 モル% の硫酸を添加することも好適に考慮される。

【0036】

また、反応には、適宜な溶媒を使用することができる。なかでもジオキサンは好適なものの一つである。反応温度としては、一般的には 80 ~ 200 の範囲が考慮される。

【0037】

なお、この出願の発明のパラジウム担持架橋高分子組成物は、アミドカルボニル化反応において有効なだけでなく、オレフィンの水素添加反応等の各種の用途へも有効なものである。

【0038】

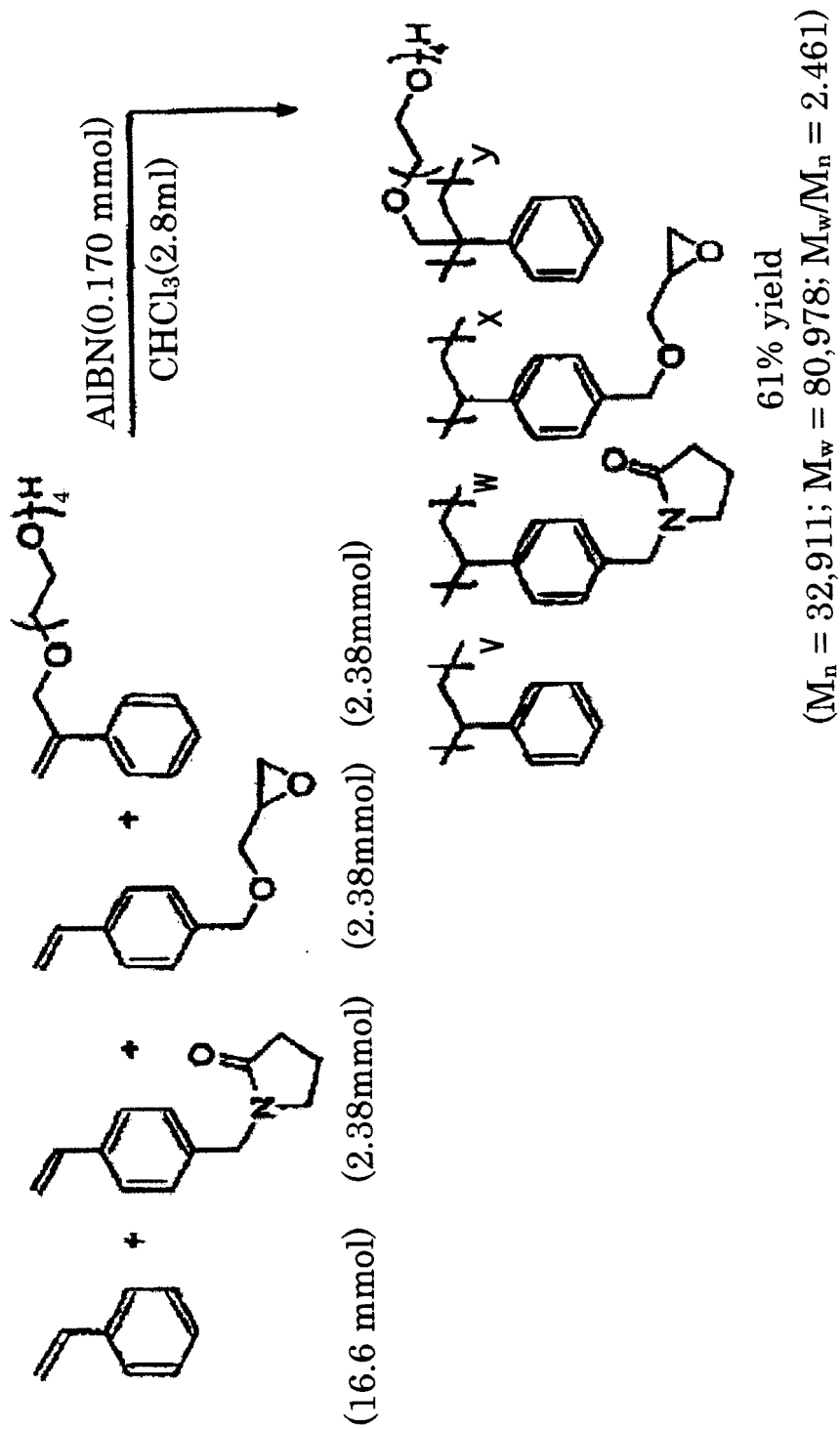
そこで以下に実施例を示し、さらに詳しく説明する。もちろん以下の例によって発明が

限定されることはない。

【実施例】

【0039】

< 1 > 次の反応式



【0040】

に従って、コポリマーを調製した。

【0041】

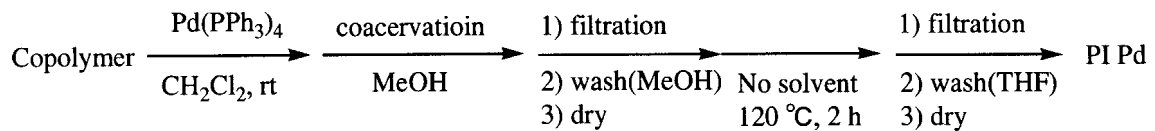
すなわち、スチレン (1.75 g, 16.6 mmol)、1-(4-ビニルベンジル)ピロリジン-2-オン (500 mg, 2.38 mmol)、4-ビニルベンジルグリシジルエーテル (452 mg, 2.38 mmol)、テトラエチレングリコールモノ-2-

フェニル - 2 - プロピニルエーテル (7 3 8 m g , 2 . 3 8 m m o l) 及び A l B N (2 8 m g , 0 . 1 7 m m o l) をクロロホルム (2 . 8 m L) に溶解し、アルゴン雰囲気下で 4 8 時間、還流条件下で加熱攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、氷冷したメタノール (5 0 0 m L) 中に滴下してコポリマーを固化させた。デカンテーションにより上澄みを取り除いた後、少量のテトラヒドロフランによってコポリマーを溶解し、氷冷したメタノール (5 0 0 m L) 中に再度滴下した。沈殿したコポリマーをろ過、メタノール洗浄した後、室温下で減圧乾燥することにより、上記コポリマーを 2 . 1 0 g (収率 6 1 %) 得た。

【 0 0 4 2 】

得られたコポリマーの各モノマーの組成比 (v / w / x / y) = 7 1 / 1 3 / 1 0 / 6 、数平均分子量 (M n) = 3 2 , 9 1 1 、重量平均分子量 (M w) = 8 0 , 9 7 8 、分散度 (M w / M n) = 2 . 4 6 1 であった。

< 2 > 次いで得られたコポリマーを用いて、次式



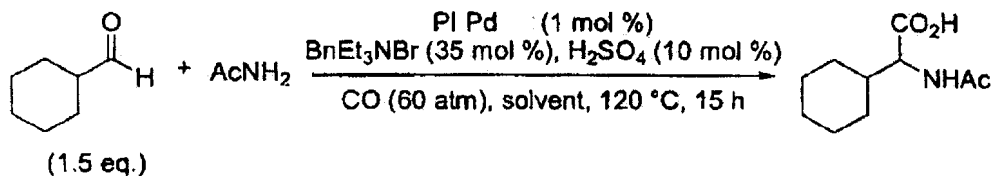
【 0 0 4 3 】

のプロセスに従ってパラジウム担持架橋高分子組成物を調製した。

【 0 0 4 4 】

すなわち、コポリマー (1 . 0 g) 、 P d (P P h 3) 4 (1 . 0 g) をジクロロメタン (2 0 m l) に溶解し 2 4 時間攪拌した。これにメタノール (5 0 m l) を徐々に加えてパラジウム含有コポリマーを凝集させた。上澄みをデカンテーションで取り除き、メタノールで数回洗浄後、減圧乾燥した。引き続き 1 2 0 °C で 2 時間加熱することによってコポリマー同士を架橋させた。THF で洗浄後乾燥して、パラジウム担持架橋高分子を得た (8 0 1 m g) 。パラジウム含量 = 0 . 8 2 m m o l / g であった。

< 3 > 調製された上記 < 2 > のパラジウム担持架橋高分子組成物を用いて、次式



【 0 0 4 5 】

のアミドカルボニル化反応を行った。

【 0 0 4 6 】

すなわち、パラジウム担持架橋高分子 (1 2 . 2 m g , 0 . 0 1 m m o l) 、アセトアミド (5 9 . 1 m g , 1 . 0 m m o l) 、 B n E t 3 N B r (9 5 . 3 m g , 0 . 3 5 m m o l) 及びシクロヘキサンカルボキサアルデヒド (1 6 8 m g , 1 . 5 m m o l) を 0 . 0 5 M 硫酸 - ジオキサン溶液 (2 m L , 0 . 1 0 m m o l) 中混合した。反応容器をオートクレーブに入れ、6 0 a t m の一酸化炭素雰囲気下、1 2 0 °C にて 1 5 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、一酸化炭素を排出し、メタノール (5 0 m L) を加えた。触媒をろ過によって除去した後、ろ液に内部標準物質である 2 , 6 - キシレノールを加えて H P L C にて分析し、収率を決定した (収率 9 6 %) 。また、触媒からのパラジウム (P d) の漏出はろ液の蛍光 X 線分析 (X R F) において全く観測されなかった。

【 0 0 4 7 】

さらに、本反応は目的とする N - アシル - α - アミノ酸を単離することも可能である。すなわち、上記反応のろ液を減圧濃縮した後、残渣を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈し、クロロホルム及び酢酸エチルにて洗浄した。次に、水相にリン酸を加えて p H 2 とした後、酢酸エチルにて抽出し、有機相を合一し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後

、溶液を減圧濃縮し、目的とするN - アシル - - アミノ酸を得た(単離収率100%)
。

【0048】

一方、四級アンモニウム塩としてEt₄NBr(35mol%)を用いた場合の収率は72%、Bu₄NBr(35mol%)を用いた場合の収率は98%であった。

【0049】

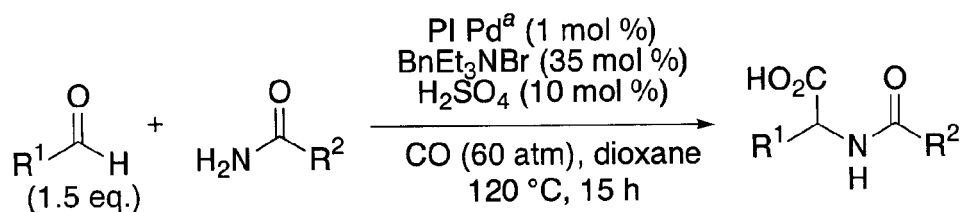
溶媒をアセトニトリルとした場合には、パラジウムの極微量の流失があったが、収率は定量的であった。

【0050】

同様にして、各種のアルデヒド化合物とアミド化合物とを反応させ、次表のとおりの結果でN - アシル - - アミノ酸を合成することができた。

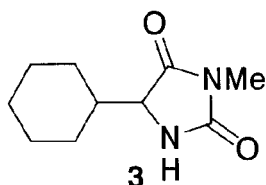
【0051】

【表 1】



entry	R ¹	R ²	yield (%) ^b
1	c-Hex	Me	quant (96) ^{c,d}
2	c-Hex	(CH ₂) ₄ Me	75 ^c
3	c-Hex	Ph	20 ^c
4	c-Hex	NHMe	20 ^{c,e}
5	PhCH ₂ CH ₂	Me	49 ^{c,f}
6	<i>i</i> -Pr	Me	67
7	<i>t</i> -Bu	Me	55
8	Ph	Me	78
9	<i>p</i> -CF ₃ C ₆ H ₄	Me	46 ^g
10	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	Me	38
11	α -Naph	Me	58 ^g
12	β -Naph	Me	44 ^h

^a Unless otherwise noted, the loading level of the palladium was 1.04 mmol/g. ^b Isolated yields. ^c Yield was determined by HPLC analysis. ^d The loading level of the palladium was 0.820 mmol/g. ^e The product was identified as **3**. ^f The reaction mixture was stirred at rt for 6 h before introducing CO. ^g The loading level of the palladium was 0.629 mmol/g. ^h The reaction was performed for 24 h.



【産業上の利用可能性】

【0052】

上記のとおりこの出願の第1の発明によれば、前記のとおりStrecker反応に比べてはるかに多くの利点を有しているアミドカルボニル化反応によるN-アシル- -アミノ酸の合成を、新しい高分子固定化パラジウム触媒によって、クリーンな反応系で、触媒の回収、再利用を可能とし、高効率、高選択的に実現することが可能とされる。

【0053】

第2、第3、そして第4の発明によれば、以上のように優れた効果がより一層顕著なものとして実現される。

【0054】

また、第5から第6の発明によれば、以上のとおりの優れた効果を発するアミドカルボニル化反応が提供されることになる。

【手続補正書】

【提出日】平成18年12月18日(2006.12.18)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0010

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0010】

非特許文献1 : J. Chem.Soc., Chem.Comm.,1971,1540.

非特許文献2 : Angew.Chem.Int.Ed.,1997,36,1494

非特許文献3 : Chem.Lett.,2003,160

非特許文献4 : (a) J. Am. Chem. Soc., 1998, 120, 2985. (b) J. Org. Chem., 1998, 63, 6094. (c) J. Am. Chem. Soc., 1999, 121, 11229. (d) Org. Lett., 2001, 3, 2649. (e) Angew. Chem., Int. Ed., 2001, 40, 3469. (f) Angew. Chem., Int. Ed., 2002, 41, 2602 (g) Chem. Commun., 2003, 449

非特許文献5 : J. Am. Chem. Soc., 2003, 125, 3412.

特許文献1 : DE-B 2115985 (1971)

特許文献2 : DE-B 19627717 (1996)

特許文献3 : DE 100 12251 A1(1999)

【発明の開示】

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/JP2005/004715												
<p>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int.Cl.⁷ C07C231/12, 231/10, 233/47, 233/82, 275/18//B01J31/06, C07B61/00, C08L25/02, 29/10</p> <p>According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC</p>														
<p>B. FIELDS SEARCHED</p> <p>Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int.Cl.⁷ C07C231/12, 231/10, 233/47, 233/82, 275/18//B01J31/06, C07B61/00, C08L25/02, 29/10</p> <p>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 1996-2005 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2005 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2005</p> <p>Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CASREACT (STN)</p>														
<p>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 10%;">Category*</th> <th style="width: 70%;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th style="width: 20%;">Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">A</td> <td>MATTHIAS Beller et al., 'Palladium-Catalyzed Amidocarbonylation - A New, Efficient Synthesis of N-Acyl Amino Acids', <i>Angewandte Chemie, International Edition in English</i>, Vol.36, No.13/14, pages 1494 to 1496, 1997</td> <td style="text-align: center;">1-6</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">A</td> <td>AKIYAMA, Ryo et al., 'The Polymer Incarcerated Method for the Preparation of Highly Active Heterogeneous Palladium Catalysts', <i>J.AM.CHEM.SOC.</i>, Vol.125, pages 3412 to 3413, 2003</td> <td style="text-align: center;">1-6</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">P, X</td> <td>Ryo AKIYAMA, Osamu KOBAYASHI, 'Shinki Kobunshi Carcerand-gata Palladium Shokubai o Mochiiru Amidocarbonyl-ka Hanno no Kaihatsu', <i>CSJ: The Chemical Society of Japan Koen Yokoshu</i>, Vol.84, No.2, page 1268, 11 March, 2004 (11.03.04)</td> <td style="text-align: center;">1-6</td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	A	MATTHIAS Beller et al., 'Palladium-Catalyzed Amidocarbonylation - A New, Efficient Synthesis of N-Acyl Amino Acids', <i>Angewandte Chemie, International Edition in English</i> , Vol.36, No.13/14, pages 1494 to 1496, 1997	1-6	A	AKIYAMA, Ryo et al., 'The Polymer Incarcerated Method for the Preparation of Highly Active Heterogeneous Palladium Catalysts', <i>J.AM.CHEM.SOC.</i> , Vol.125, pages 3412 to 3413, 2003	1-6	P, X	Ryo AKIYAMA, Osamu KOBAYASHI, 'Shinki Kobunshi Carcerand-gata Palladium Shokubai o Mochiiru Amidocarbonyl-ka Hanno no Kaihatsu', <i>CSJ: The Chemical Society of Japan Koen Yokoshu</i> , Vol.84, No.2, page 1268, 11 March, 2004 (11.03.04)	1-6
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.												
A	MATTHIAS Beller et al., 'Palladium-Catalyzed Amidocarbonylation - A New, Efficient Synthesis of N-Acyl Amino Acids', <i>Angewandte Chemie, International Edition in English</i> , Vol.36, No.13/14, pages 1494 to 1496, 1997	1-6												
A	AKIYAMA, Ryo et al., 'The Polymer Incarcerated Method for the Preparation of Highly Active Heterogeneous Palladium Catalysts', <i>J.AM.CHEM.SOC.</i> , Vol.125, pages 3412 to 3413, 2003	1-6												
P, X	Ryo AKIYAMA, Osamu KOBAYASHI, 'Shinki Kobunshi Carcerand-gata Palladium Shokubai o Mochiiru Amidocarbonyl-ka Hanno no Kaihatsu', <i>CSJ: The Chemical Society of Japan Koen Yokoshu</i> , Vol.84, No.2, page 1268, 11 March, 2004 (11.03.04)	1-6												
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.														
<p>* Special categories of cited documents:</p> <table style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50%;"> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>"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)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </td> <td style="width: 50%;"> <p>"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</p> <p>"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</p> <p>"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</p> <p>"&" document member of the same patent family</p> </td> </tr> </table>			<p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>"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)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>"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</p> <p>"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</p> <p>"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</p> <p>"&" document member of the same patent family</p>										
<p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>"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)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>"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</p> <p>"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</p> <p>"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</p> <p>"&" document member of the same patent family</p>													
<p>Date of the actual completion of the international search 07 June, 2005 (07.06.05)</p>		<p>Date of mailing of the international search report 21 June, 2005 (21.06.05)</p>												
<p>Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office</p>		<p>Authorized officer</p>												
<p>Facsimile No.</p>		<p>Telephone No.</p>												

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/004715

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
See extra sheet

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/004715

Continuation of Box No.III of continuation of first sheet(2)

Claims 1-6 of this international application involve two inventions differing in special technical feature as shown below.

(1) A reaction method in which an amidocarbonylation reaction which is a reaction for synthesizing an amino acid compound by reacting an aldehyde compound with carbon monoxide and an amide compound is conducted in the presence of a palladium-supporting crosslinked-polymer composition containing palladium clusters having a major-axis length of 20 nm or shorter.

(2) An amidocarbonylation reaction method which comprises conducting the reaction using a polymer-palladium catalyst obtained by fixing palladium to a copolymer of monomers comprising styrene compounds represented by the formulae (1), (2), and (3).

The "special technical feature" of claim 1 is considered to reside in that "in an amidocarbonylation reaction in which an aldehyde compound is reacted with carbon monoxide and an amide compound to synthesize an amino acid compound, a palladium-supporting crosslinked-polymer composition containing palladium clusters having a major-axis length of 20 nm or shorter is caused to be present."

The "special technical feature" of claim 5 is considered to reside in that "in an amidocarbonylation reaction, a polymer-palladium catalyst obtained by fixing palladium to a copolymer of monomers comprising styrene compounds represented by the formulae (1), (2), and (3) is caused to be present."

Claims 1 and 5 differ from each other in "reactants in an amidocarbonylation reaction" and "palladium-supporting crosslinked-polymer composition."

From the above, the only technical feature common to all of claims 1-6 is thought to be "an amidocarbonylation reaction." However, an amidocarbonylation reaction is a known and common technique of reaction and cannot be regarded as a special technical feature.

Therefore, there is no technical relationship among claims 1-6 which involves a special technical feature. Claims 1-6 are hence not considered to be so linked as to form a single general inventive concept.

国際調査報告		国際出願番号 PCT/JP2005/004715	
A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. ⁷ C07C231/12, 231/10, 233/47, 233/82, 275/18 // B01J31/06, C07B61/00, C08L25/02, 29/10			
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. ⁷ C07C231/12, 231/10, 233/47, 233/82, 275/18 // B01J31/06, C07B61/00, C08L25/02, 29/10			
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの 日本国実用新案公報 1922-1996年 日本国公開実用新案公報 1971-2005年 日本国実用新案登録公報 1996-2005年 日本国登録実用新案公報 1994-2005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) CASREACT (STN)			
C. 関連すると認められる文献			
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号	
A	MATTHIAS Beller et al. 'Palladium-Catalyzed Amidocarbonylation - A New, Efficient Synthesis of N-Acyl Amino Acids' <i>Angewandte Chemie, International Edition in English, Vol. 36, No. 13/14, pp. 1494-1496, 1997</i>	1-6	
A	AKIYAMA Ryo et al. 'The Polymer Incarcerated Method for the Preparation of Highly Active Heterogeneous Palladium Catalysts' <i>J. AM. CHEM. SOC., Vol. 125, pp. 3412-3413, 2003</i>	1-6	
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> 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 07.06.2005		国際調査報告の発送日 21.6.2005	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号 100-8915 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) 安藤 達也	4H 3445
		電話番号 03-3581-1101 内線	3443

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP2005/004715

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 請求の範囲の番号
P, X	秋山良, 小林修 '新規高分子 Carcerand 型パラジウム触媒を用いる アミドカルボニル化反応の開発' 日本化学会講演予稿集, Vol. 84, No. 2, p. 1268, 2004/03/11	1-6

国際調査報告

国際出願番号 PCT/J P 2005/004715

第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. 請求の範囲 _____ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
2. 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。
特別ページ参照。

1. 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

様式PCT/ISA/210 (第1ページの続葉(2)) (2004年1月)

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP2005/004715

この国際出願の請求の範囲1-6には、以下に示すとおり特別な技術的特徴の異なる2つの発明が記載されている。

- (1) アルデヒド化合物を一酸化炭素ならびにアミド化合物と反応させてアミノ酸化合物を合成するアミドカルボニル化反応を、長径が20nm以下のパラジウムクラスターを含むパラジウム担持架橋高分子組成物の存在下で行う反応方法
- (2) 式(1)、(2)、(3)で表されるスチレン化合物を含有するモノマーのコポリマーにパラジウムを固定化した高分子パラジウム触媒を用いて行うアミドカルボニル化反応方法

請求の範囲1の「特別な技術的特徴」は、「アルデヒド化合物と一酸化炭素、アミド化合物を反応させてアミノ酸化合物を合成するアミドカルボニル化反応において、長径が20nm以下のパラジウムクラスターを含むパラジウム担持架橋高分子組成物を存在させること」にあると認められる。

また、請求の範囲5の「特別な技術的特徴」は、「アミドカルボニル化反応において、式(1)、(2)、(3)で表されるスチレン化合物を含有するモノマーのコポリマーにパラジウムを固定化した高分子パラジウム触媒を存在させること」にあると認められる。

請求の範囲1、5では、「アミドカルボニル化反応における反応物」と「パラジウム担持架橋高分子組成物」がそれぞれ異なるものである。

とすると、請求の範囲1-6全体に共通する技術的特徴は「アミドカルボニル化反応」のみとなるが、アミドカルボニル化反応は周知慣用の反応方法であり、特別な技術的特徴ということとはできない。

したがって、請求の範囲1-6の発明の間には特別な技術的特徴を含む技術的關係がないから、単一性の一般的発明概念を形成するように連関しているものとは認められない。

フロントページの続き

(51) Int.Cl.		F I	テーマコード(参考)
C 0 7 C 273/18	(2006.01)	C 0 7 C 273/18	
C 0 7 C 275/18	(2006.01)	C 0 7 C 275/18	

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

特許法第30条第1項適用申請有り

Fターム(参考) 4H006 AA02 AC52 BA25 BA55 BA81 BE40 BJ20 BJ50 BM10 BM71
 BP30 BS10 BV22 BV72
 4H039 CA65 CA71 CF30 CL25

(注) この公表は、国際事務局(WIPO)により国際公開された公報を基に作成したものである。なおこの公表に係る日本語特許出願(日本語実用新案登録出願)の国際公開の効果は、特許法第184条の10第1項(実用新案法第48条の13第2項)により生ずるものであり、本掲載とは関係ありません。