

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2006 年 5 月 26 日 (26.05.2006)

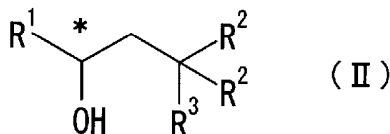
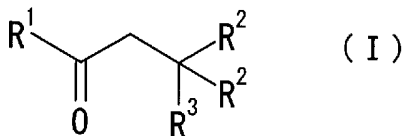
PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2006/054644 A1

- (51) 国際特許分類:  
C07C 29/145 (2006.01) C07B 53/00 (2006.01)  
C07C 31/20 (2006.01) C07B 61/00 (2006.01)
- (74) 代理人: 志賀 正武, 外(SHIGA, Masatake et al.); 〒1048453 東京都中央区八重洲 2 丁目 3 番 1 号 Tokyo (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2005/021124
- (22) 国際出願日: 2005 年 11 月 17 日 (17.11.2005)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:  
特願 2004-333192  
2004 年 11 月 17 日 (17.11.2004) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 日本曹達株式会社 (NIPPON SODA CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1008165 東京都千代田区大手町二丁目 2 番 1 号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 井上 勉 (INOUE, Tsutomu) [JP/JP]; 〒2500216 神奈川県小田原市高田 3 4 5 日本曹達株式会社 小田原研究所内 Kanagawa (JP). 佐藤 大祐 (SATO, Daisuke) [JP/JP]; 〒2500216 神奈川県小田原市高田 3 4 5 日本曹達株式会社 小田原研究所内 Kanagawa (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, 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, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, 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.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:  
— 国際調査報告書
- 2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING OPTICALLY ACTIVE ALCOHOL

(54) 発明の名称: 光学活性アルコールの製造方法



(57) Abstract: Disclosed is a commercially advantageous method for producing optically active alcohols which is applicable to a compound that is unstable to acids. Specifically disclosed is a method for producing an optically active alcohol compound represented by the following formula (II): (wherein  $R^1$ ,  $R^2$  and  $R^3$  are as defined in the formula (I) below, and \* represents an optically active carbon atom) by reacting a compound represented by the following formula (I): (wherein  $R^1$  represents an optionally substituted alkyl group or the like,  $R^2$  represents a hydrogen atom or the like, and  $R^3$  represents a hydroxyl group or the like) with hydrogen in the presence of an optically active hydrogenation complex catalyst. This method is characterized by addition of an inorganic salt.

(57) 要約: 酸に不安定な化合物にも適用することができる工業的に有利な光学活性アルコール類の製造方法であって、式 (I) [  $R^1$  は置換基を有していても良いアルキル基等、 $R^2$  は水素原子等、 $R^3$  は水酸基等を示す。] で表される化合物を光学活性水素化錯体触媒の存在下、水素を作用させ、式 (II) [  $R^1$ 、 $R^2$ 、および  $R^3$  は、式 (I) と同じ意味を示し、\* は光学活性

炭素原子を示す。] で表される光学活性アルコール化合物を製造する方法において、無機塩を添加することを特徴とする製造方法。

WO 2006/054644 A1

## 明 細 書

### 光学活性アルコールの製造方法

### 技術分野

- [0001] 本発明は光学活性アルコール類の工業的に有利な製造方法を提供するものである。本願は、2004年11月17日に出願された日本国特許出願第2004-333192号に対し優先権を主張し、その内容をここに援用する。

### 背景技術

- [0002] 光学活性アルコール類は農医薬中間体として有用である。光学活性アルコール類の製造法としては、分割法、酵素・微生物法、不斉合成法等、種々の方法が知られている。工業的観点からは、廃棄物が少なく、還元剤が安価な水素であるため、触媒的不斉水素化反応によってケトン類を対応する光学活性アルコール類に誘導する方法が、従来から多く研究されている。なかでも、均一系光学活性ルテニウム触媒による、官能基を有するカルボニル化合物の不斉水素化反応は有効な技術の1つである(例えばR. Noyori著、「Asymmetric Catalysis In Organic Synthesis」(米国)、1994年、p. 56-82、特公平5-12353号公報、特公平4-81596号公報、特開平9-294932号公報、特開平10-59992号公報、特公平7-57758号参照)。しかしながら、当該反応に使用する錯体触媒は極めて高価であり、工業的に安価に光学活性アルコールを製造するには、触媒量の低減をする必要があった。
- [0003] 触媒量の低減をするために、上記と同様の還元反応において、塩化水素等の強酸を添加することによって、触媒活性が向上することが知られている(例えば、「Journal of Organic Chemistry(米国)」、1992年、57、p. 6689、「Tetrahedron Asymmetry(英国)」、1997年、8、p. 4041)。しかし、官能基を有するカルボニル化合物等、酸に不安定な基質では、酸の添加により収率が著しく低下する事が予想される。このため、光学活性アルコールの工業的な製造において、基質に影響を与えず、操作的・コスト的に問題がない方法が求められていた。

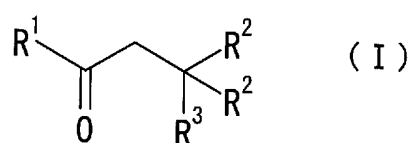
### 発明の開示

### 発明が解決しようとする課題

[0004] 本発明は、カルボニル化合物の不斉水素化反応において、酸に不安定な化合物にも適用することができる工業的に有利な光学活性アルコール類の製造方法を提供することを目的とする。

#### 課題を解決するための手段

[0005] 本発明者らは光学活性アルコール類の製造方法について鋭意研究した結果、触媒量を低減させる方法を発見し、本発明を完成するに至った。すなわち、本発明は、式(I)

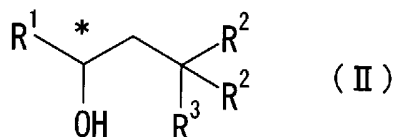


[R<sup>1</sup>は置換基を有していても良いアルキル基、置換基を有していても良いアリール基、置換基を有していても良いヘテロアリール基または置換基を有していても良いアラルキル基を示す。

R<sup>2</sup>は、水素原子、置換基を有していても良いアルキル基、置換基を有していても良いアリール基、または置換基を有していても良いアラルキル基を示し、R<sup>2</sup>同士が結合して環を形成しても良い。

R<sup>3</sup>は、水酸基、置換基を有していても良いアルコキシ基、チオール基、またはアルキルチオ基を示す。]

で表される化合物を光学活性水素化錯体触媒の存在下、水素を作用させ、式(II)



[R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、およびR<sup>3</sup>は、式(I)と同じ意味を示し、\*は光学活性炭素原子を示す。]

で表される光学活性アルコール化合物を製造する方法において、無機塩を添加することを特徴とする製造方法である。

#### 発明の効果

[0006] 本発明により、原料および生成物が分解することなく、触媒量を低減することができ

る光学活性アルコール類の安価で効率的な製造方法が提供される。また、本発明は酸に不安定な化合物にも適用することができる工業的に有利な光学活性アルコール類の製造方法である。

### 発明を実施するための最良の形態

[0007] 本発明において、添加剤は無機塩であれば特に制限はないが、アルカリ金属塩または、アルカリ土類金属塩が好適である。さらに好ましくはリチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩、その中でも特に塩化リチウム、臭化リチウム、塩化ナトリウム、塩化カリウム等を使用することができる。これらの塩は反応時に市販品をそのまま添加するか、反応溶媒中で水酸化ナトリウムと塩化水素、水酸化リチウムと塩化水素、または水酸化カリウムと塩化水素のように無機塩基と酸を反応させて、無機塩基として使用してもよい。

[0008] 式(I)および(II)中の $R^1$ は置換基を有していても良いアルキル基、置換基を有していても良いアリール基、置換基を有していても良いヘテロアリール基または置換基を有していても良いアラルキル基を示す。

置換基を有していても良いアルキル基のアルキル基としては、メチル、エチル、*n*-プロピル、*i*-プロピル、*n*-ブチル、*i*-ブチル、*t*-ブチル、ペンチル、ヘキシル、シクロペンチル、シクロヘキシル、オクチル、エイコサニル等；

置換基を有していても良いアリール基のアリール基としては、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等；

置換基を有していても良いアラルキル基のアラルキル基としては、ベンジル、フェネチル、3-フェニルプロピル、ジフェニルメチル等；が挙げられる。

置換基を有していても良いアリール基のアリール基としては、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等；

置換基を有していても良いヘテロアリール基のヘテロアリール基としては、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-イミダゾイル、4-イミダゾイル、3-ピラゾイル、4-ピラゾイル、5-ピラゾイル、2-インドリル、3-インドイル、キノリル等を挙げることができる。

[0009] 上記アルキル基、アリール基、アラルキル基、アリール基、ヘテロアリール基は1ま

たは複数個の同一または相異なる置換基を有していてもよく、該置換基としては、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン原子；

メチル、エチル、*n*-プロピル、*i*-プロピル、*n*-ブチル、*i*-ブチル、*t*-ブチル、ペンチル、ヘキシル等のアルキル基；

メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、*i*-プロポキシ、*n*-ブトキシ、*i*-ブトキシ、*t*-ブトキシ、ペントキシ等のアルコキシ基を挙げることができる。

- [0010]  $R^2$ は、水素原子、置換基を有していても良いアルキル基、置換基を有していても良いアリール基、または置換基を有していても良いアラルキル基を示し、 $R^2$ 同士が結合して環を形成しても良い。

置換基を有していても良いアルキル基のアルキル基としては、メチル、エチル、*n*-プロピル、*i*-プロピル、*n*-ブチル、*i*-ブチル、*t*-ブチル、ペンチル、ヘキシル、シクロペンチル、シクロヘキシル、オクチル、エイコサニル等；

置換基を有していてもよいアリール基のアリール基としては、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等；

置換基を有していてもよいアラルキル基のアラルキル基としては、ベンジル、フェネチル、3-フェニルプロピル、ジフェニルメチル等；が挙げられる。

- [0011] 上記アルキル基、アリール基、アラルキル基は1または複数個の同一または相異なる置換基を有していてもよく、該置換基としては、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン原子；

メチル、エチル、*n*-プロピル、*i*-プロピル、*n*-ブチル、*i*-ブチル、*t*-ブチル、ペンチル、ヘキシル等のアルキル基；

メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、*i*-プロポキシ、*n*-ブトキシ、*i*-ブトキシ、*t*-ブトキシ、ペントキシ等のアルコキシ基を挙げられる。

- [0012]  $R^3$ は、水酸基、置換基を有していても良いアルコキシ基、チオール基、またはアルキルチオ基を示す。

置換基を有していても良いアルコキシ基としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、*sec*-ブトキシ、イソブトキシ、*t*-ブトキシ等；

置換基を有していても良いアルキルチオ基としては、メチルチオ、エチルチオエチ

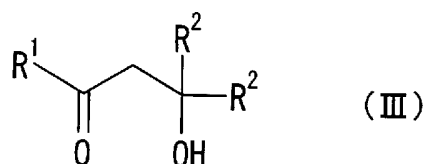
ル、*n*-プロピルチオ、*iso*-プロピルチオ、*n*-ブチルチオ、*iso*-ブチルチオ、*sec*-ブチルチオ、*t*-ブチルチオ等が挙げられる。

[0013] 上記アルコキシ基、アルキルチオ基は1または複数個の同一または相異なる置換基を有していてもよく、該置換基としては、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン原子；

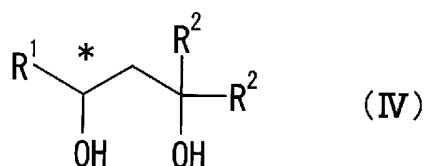
メチル、エチル、*n*-プロピル、*i*-プロピル、*n*-ブチル、*i*-ブチル、*t*-ブチル、ペンチル、ヘキシル等のアルキル基；

メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、*i*-プロポキシ、*n*-ブトキシ、*i*-ブトキシ、*t*-ブトキシ、ペントキシ等のアルコキシ基が挙げられる。

[0014] 上記置換基を有する化合物の中でも、式(III)

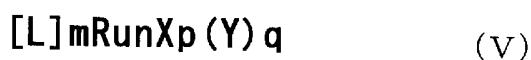


[R<sup>1</sup>は置換基を有していても良いアルキル基、置換基を有していても良いアリール基、置換基を有していても良いヘテロアリール基または置換基を有していても良いアラルキル基を示し、R<sup>2</sup>は水素原子、置換基を有していても良いアルキル基または置換基を有していても良いアラルキル基を示し、R<sup>2</sup>同士が結合して環を形成しても良い。]  
]で表される化合物を原料にして式(IV)



[R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>は、式(III)と同じ意味を示し、\*は光学活性炭素原子を示す。]で表される化合物を得る反応が本発明の適用において好ましい。

[0015] 本発明で用いられる組成式(V)



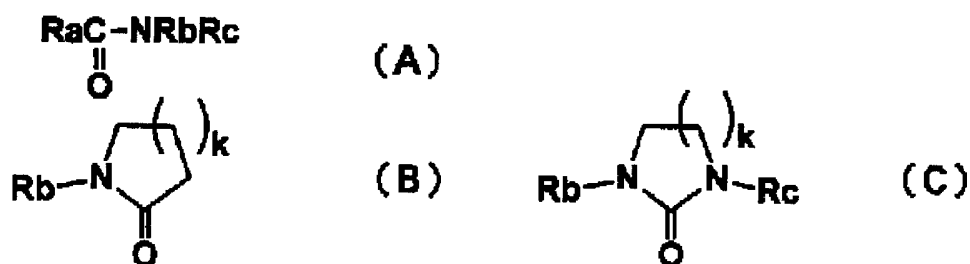
[式中、*m*、*n*及び*p*はそれぞれ独立して1または2を示し、*q*は0～2の実数を示す。]

で表される不斉水素化錯体触媒において、Lで表される二座三級リン配位子は光学活性であれば、何ら限定されるものではない。具体的には、リン原子が光学活性な2座配位の3級ホスフィンとして、ビス(メチル $t$ Buホスフィノ)メタン(MiniPHOS)、1, 2-ビス(メチル $t$ Buホスフィノ)エタン(BisP\*)等、リン原子上に同一の2個の置換基を有する光学活性な2座配位の3級ホスフィン、例えば、BPPFA:1-[1', 2-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセニル]エチルジアミン、BICHEP:2, 2'-ビス-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-6, 6'-ジメチル-1, 1'-ビフェニル、CHIRAPHOS:2, 3-ビス-(ジフェニルホスフィノ)ブタン、CYCPHOS:1-シクロヘキシル-1, 2-ビス-(ジフェニルホスフィノ)エタン、DEGPHOS:1-置換-3, 4-ビス-(ジフェニルホスフィノ)ピロリジン、DIOP:2, 3-O-イソプロピリデン-2, 3-ジヒドロキシ-1, 4-ビス-(ジフェニルホスフィノ)ブタン、DIPAMP:1, 2-ビス[(O-メトキシフェニル)フェニルホスフィノ]エタン、DuPHOS:(置換-1, 2-ビス(ホスホラノ)ベンゼン)、NORPHOS:5, 6-ビス-(ジフェニルホスフィノ)-2-ノルボルネン、PNNP:N, N'-ビス-(ジフェニルホスフィノ)-N, N'-ビス[1-フェニルエチル]エチレンジアミン、PROPHOS:1, 2-ビス-(ジフェニルホスフィノ)プロパン、SKEWPHOS:2, 4-ビス-(ジフェニルホスフィノ)ペンタン、さらに、軸不斉2座配位の3級ホスフィンとして、例えば、MeO-BIPHEP:(6, 6'-ジメトキシビフェニル-2, 2'-ジイル)-ビス-(ジフェニルホスフィン)、Cl-MeO-BIPHEP:(5, 5'-ジクロロ-6, 6'-ジメトキシ-2, 2'-ビス-(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビフェニル、BIPHMP:(6, 6'-ジメチルビフェニル-2, 2'-ビス-(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビフェニル、TUNEPHOS類(C1~C6)、例えば、C3-TUNEPHOS:1, 13-ビス(ジフェニルホスフィノ)-7, 8-ジヒドロ-6H-ジベンゾ{f, h}{1, 5}ジオキサニン、SYNPHOS:6, 6'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-2, 2'-3, 3'-テトラヒドロ-5, 5'-ビ-1, 4-ベンゾジオキシン、P-PHOS:2, 2'-6, 6'-テトラメトキシ-4, 4'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-3, 3'-ビピリジン、BINAP:2, 2'-ビス-(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチル、およびBINAPのナフチル環にアルキル基やアリール基等の置換基をもつBINAP誘導体、フッ素置換基を有するBINAP誘導体、リン原子上の同一の2個のベンゼン環にそれぞれ

れアルキル、アルコキシ等の基置換基をそれぞれ1～5個有するBINAP等の誘導體、例えば、Tol-BINAP:2, 2'-ビス-(ジ-p-トリルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチル、Xylyl-BINAP:2, 2'-ビス[ビス(3, 5-ジメチルフェニル)ホスフィノ]-1, 1'-ビナフチル、リン原子上の置換基がアルキル基であるもの、例えば、2, 2'-ビス-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチル、SEGPPOS: [(5, 6), (5', 6')] -ビス(メチレンジオキシ)ビフェニル-2, 2'-ジイル]ビス(ジフェニルホスフィン)等が挙げられる。

[0016] Xで表されるハロゲン原子は、塩素、臭素、ヨウ素であり、原料として入手可能な2価ルテニウム錯体のカウンターアニオンである。

[0017] Yは式(A)、(B)または(C)



で表される配位子化合物であり、Ra、Rb、Rcはそれぞれ独立して、水素原子、アルキル基を示し、RbとRcがいっしょになってC2～C7のアルキレン鎖を成してもよく、kは1～4の整数を示す。より具体的には、式(A)で表される化合物としてはN, N-ジメチルホルムアミド(DMF)、N, N-ジメチルアセトアミド、N, N-ジエチルホルムアミド等が挙げられ、式(B)で表される化合物としてはN-メチル-2-ピロリジノン、N-イソプロピル-2-ピロリジノン、N-メチル-2-ピペリドン等が挙げられ、式(C)で表される化合物としてはN, N'-ジメチル-2-イミダゾリジノン、1, 3-ジメチル-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2(1H)-ピリミジノン等が好適な化合物として挙げられる。

[0018] 上記の触媒はTetrahedron Lett., 1991, 32, 4163 記載の方法に準じて合成できる。すなわち、 $[\text{RuCl}_2(\text{C}_6\text{H}_6)_2]$ や $[\text{RuCl}_2(1, 5-\text{C}_8\text{H}_{12})_n]$ (塩化ルテニウム(II) 1, 5-シクロオクタジエン錯体)等の2価ルテニウム錯体とLで表される光学活性の二座三級リン配位子を、Yで表されるDMF等の配位性化合物とともに50～200℃

、好ましくは100～160℃で加熱すれば得ることができる。2価ルテニウム錯体とLで表される光学活性の二座三級リン配位子の仕込みモル比は1:0.5～1:5であり、好ましくは1:1～1:1.5である。前記したDMF等の配位子になりうる化合物は反応溶媒として使用するため、2価ルテニウム錯体に対する使用量に特に制限はないが、2倍～10,000倍(w/w)、好ましくは5倍～300倍量である。また、一般組成式(V)で表されるルテニウム化合物を合成した後、Vはその反応溶液のまま使用することが可能であるが、その反応溶液からYを留去して粉体としてから使用することが好ましい。

[0019] 本反応は溶媒存在下または無溶媒で行うことができる。使用できる溶媒としては、反応に不活性な溶媒であれば特に限定されず、例えばペンタン、ヘキサン、ヘプタン、ベンゼン、トルエン、キシレン等の炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン系溶媒、メタノール、エタノール等のアルコール類、アセトニトリル、プロピオンニトリル等のニトリル系溶媒、ジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、DMF、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒、水および、これらの溶媒を二つ以上混合した混合溶媒系が挙げられる。その中でも、アルコール類が特に好適である。

不活性溶媒の使用量は特に制限無く使用できるが、実用的観点から、(式(I)で表される化合物)/(不活性溶媒)の容量比は0～100、好ましくは0～10である。

[0020] 本発明による光学活性アルコール(II)の製造は、式(I)で表される化合物、組成式(V)で表される光学活性水素化錯体触媒と無機塩を、溶媒の存在または否存在下に混合し、水素圧を加えることで行うことができる。本発明の特徴である無機塩の添加により、(式(I)で表される化合物)/(組成式(V)で表される光学活性水素化触媒)のモル比(以下S/Cと記す)を大きく保ったまま、良好な光学収率と化学収率を達成できる。

[0021] (無機塩)/(組成式(V)で表される光学活性水素化錯体触媒)のモル比は50～1,000、好ましくは3～400である。無機塩はそのまま用いても、前記の溶媒に溶解して用いてもよい。この場合のS/Cは、5,000～100,000、好ましくは10,000～30,000である。

前記範囲の無機塩量とS/Cであれば、反応圧力、反応温度、反応時間は、実用上の制約に応じ、適宜範囲で実施できる。圧力は、装置上の制約が無ければ、常圧以上任意の圧力が可能である。温度は、反応溶液の融点以上、基質の分解点以下であれば実施できる。反応時間は、高圧・高温条件であれば短時間に、低圧・低温条件であれば長時間に反応完結する。実用的観点から、好ましくは、反応圧力は3～10MPa、反応温度は5℃～100℃であり、この場合、反応時間は1～48時間以内に完結できる。良好な光学収率と化学収率を達成できるため、反応後の生成物の光学活性アルコールは蒸留等の公知の方法により精製することができる。

[0022] 次に参考例と実施例を挙げ、本発明をさらに詳細に説明する。なお、本発明はこれらに限定されるものではない。

### 実施例

[0023] 実施例1:

光学活性1, 3-ブタンジオールの合成

攪拌子と参考例1で合成した光学活性水素化錯体触媒(4.8mg:0.0051mmol; S/C=19,600)を100mlのオートクレーブに入れ、アルゴン置換した。3-オキソ-1-ブタノール(8.8g:99.9mmol)とメタノール(7.0ml)をシュレンク管に入れアルゴン置換した後、シリンジでオートクレーブに移送した。さらに、このオートクレーブに0.01N塩化リチウムメタノール溶液(2.4ml:0.024mmol)をシリンジで加え、水素圧6MPa、60℃で7時間反応を行った。その後、冷却し常圧にもどし反応溶液をガスクロマトグラフィーにて分析した。(CP-Chirasil DEX-CB:0.25mm\*25m, Inj:200℃, カラム:100℃, DET:200℃)。表題化合物を光学純度96.7%ee、転化率100%、収率91.5%で得た。

[0024] 実施例2:

光学活性2-メチル-2, 4-ペンタンジオールの合成

攪拌子と参考例1で合成した光学活性水素化錯体触媒(4.8mg:0.0051mmol; S/C=19,600)を100mlのオートクレーブに入れ、アルゴン置換した。2-メチル-4-オキソ-2-ペンタノール(11.6g:100mmol)とメタノール(11.6ml)をシュレンク管に入れアルゴン置換した後、シリンジでオートクレーブに移送した。さらに、こ

のオートクレーブに塩化リチウム(60mg:1.4mmol)を加え、水素圧9MPa、60℃で12時間反応を行った。その後、冷却し常圧にもどし反応溶液をガスクロマトグラフィーにて分析した。(CP-Chirasil DEX-CB:0.25mm\*25m, Inj:200℃, カラム:100℃, DET:200℃)。表題化合物を光学純度96.7%ee、転化率100%、GC収率99.1%で得た。

[0025] 参考例1:

組成式 $[(R)-(binap)RuCl_2(dmf)_q]$ で表される光学活性水素化錯体触媒(式Vの[L]=(R)-BINAP、m=1、n=1、X=Cl、p=2、Y=DMF、q=1~2)の製造

(R)-BINAP(65mg:0.1mmol)と $[RuCl_2(COD)]$ (28mg:0.1mmol)をシュレンク管に入れアルゴン置換した。脱気したDMF(5ml)を加え、20分間、160℃のオイルバスで攪拌下に加熱した。その後、室温まで冷却し、DMFを減圧留去し、表題化合物93mgを得た(収率:定量的)。

[0026] 参考例2:

光学活性1,3-ブタンジオールの製造(塩酸メタノール溶液添加)

攪拌子と参考例1で合成した光学活性水素化錯体触媒(4.8mg:0.0051mmol; S/C=19,600)を100mlのオートクレーブに入れ、アルゴン置換した。3-オキソ-1-ブタノール(8.8g:99.9mmol)とメタノール(7.3ml)をシュレンク管に入れアルゴン置換した後、シリンジでオートクレーブに移送した。さらに、このオートクレーブに0.012N塩酸メタノール溶液(2.0ml:0.024mmol)をシリンジで加え、水素圧6MPa、60℃で24時間反応を行った。その後、冷却し常圧にもどし反応溶液をガスクロマトグラフィーにて分析した。(CP-Chirasil DEX-CB:0.25mm\*25m, Inj:200℃, カラム:100℃, DET:200℃)。表題化合物を光学純度95.9%ee、転嫁率100%、収率77.5%で得た。

[0027] 参考例3:

光学活性1,3-ブタンジオールの製造(無機塩無添加)

3-オキソ-1-ブタノール(9.2g:0.105mol)と参考例1と同様に合成した光学活性水素化錯体触媒(5.2mg:0.0055mmol; S/C=19,000)、をシュレンク管

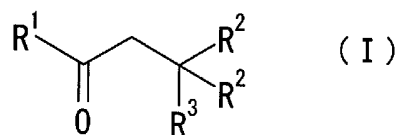
に入れアルゴン置換した後、攪拌子を入れアルゴン置換した100mlのオートクレーブに、シリンジで移送した。水素圧10MPa、70℃で19時間反応を行った。その後、冷却し常圧にもどし反応溶液を分析したところ、得られた表題化合物は、光学純度96.0%ee、転化率43%であった。

#### 産業上の利用可能性

[0028] 本発明により、原料および生成物が分解することなく、触媒量を低減することができ、光学活性アルコール類を安価で効率的に製造することができる。

## 請求の範囲

[1] 式(I)

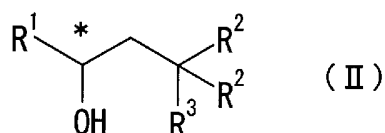


[R<sup>1</sup>は置換基を有していても良いアルキル基、置換基を有していても良いアリール基、置換基を有していても良いヘテロアリール基または置換基を有していても良いアラルキル基を示す。

R<sup>2</sup>は、水素原子、置換基を有していても良いアルキル基、置換基を有していても良いアリール基、または置換基を有していても良いアラルキル基を示し、R<sup>2</sup>同士が結合して環を形成しても良い。

R<sup>3</sup>は、水酸基、置換基を有していても良いアルコキシ基、チオール基、またはアルキルチオ基を示す。]

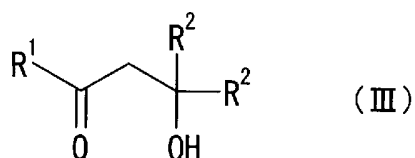
で表される化合物を光学活性水素化錯体触媒の存在下、水素を作用させ、式(II)



[R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、およびR<sup>3</sup>は、式(I)と同じ意味を示し、\*は光学活性炭素原子を示す。]

で表される光学活性アルコール化合物を製造する方法において、無機塩を添加することを特徴とする製造方法。

[2] 式(III)

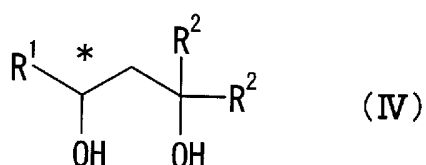


[R<sup>1</sup>は置換基を有していても良いアルキル基、置換基を有していても良いアリール基、置換基を有していても良いヘテロアリール基または置換基を有していても良いアラ

ルキル基を示し、 $R^2$ は水素原子、置換基を有していても良いアルキル基または置換基を有していても良いアラルキル基を示し、 $R^2$ 同士が結合して環を形成しても良い。

]

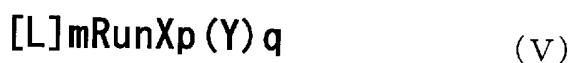
で表される化合物を光学活性水素化錯体触媒の存在下、水素を作用させ、式(IV)



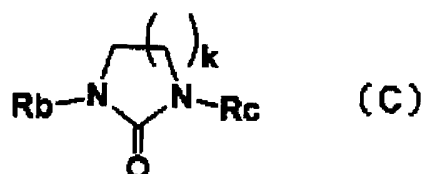
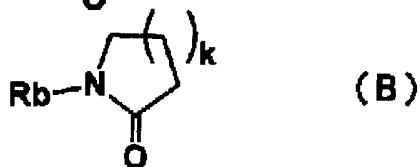
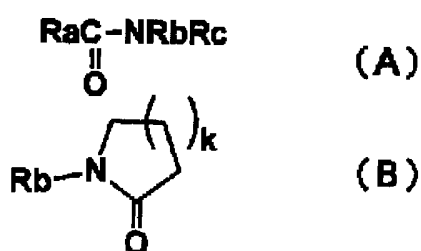
[ $R^1$ 、 $R^2$ は、式(I)と同じ意味を示し、\*は光学活性炭素原子を示す。]

で表される光学活性アルコール化合物を製造する方法において、無機塩を添加することを特徴とする製造方法。

[3] 光学活性水素化錯体触媒が、組成式(V)



[式中、Lは光学活性の二座三級リン配位子を示し、Xはハロゲン原子を示し、Yは、式(A)、(B)または(C)



( $R_a$ 、 $R_b$ および $R_c$ はそれぞれ独立して、水素原子またはアルキル基を示し、 $R_b$ と $R_c$ とが一緒になってアルキレン鎖を成してもよい。 $k$ は1～4の整数を示す。)

で表される配位性化合物を示し、 $m$ 、 $n$ 及び $p$ はそれぞれ独立して1または2を示し、 $q$ は0～2の実数を示す。]

で表されるルテニウム化合物である請求項1～2のいずれかに記載の光学活性アルコールの製造方法。

[4] 無機塩を光学活性水素化錯体触媒に対し、モル比で、3乃至400添加することを特

徴とする請求項1～3のいずれかに記載の光学活性アルコールの製造方法。

[5] 無機塩がアルカリ金属塩またはアルカリ土類金属塩である請求項1～4のいずれかに記載の製造方法。

[6] 無機塩がリチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩である請求項1～4のいずれかに記載の製造方法。

[7] 無機塩が塩化リチウム、臭化リチウム、塩化ナトリウム、塩化カリウムの中から選択される塩である請求項1～4のいずれかに記載の製造方法。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/021124

| <b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b><br><b>C07C29/145</b> (2006.01), <b>C07C31/20</b> (2006.01), <b>C07B53/00</b> (2006.01),<br><b>C07B61/00</b> (2006.01)<br><br>According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                               |                                                                                    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>B. FIELDS SEARCHED</b><br>Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)<br><b>C07C29/145</b> (2006.01), <b>C07C31/20</b> (2006.01), <b>C07B53/00</b> (2006.01),<br><b>C07B61/00</b> (2006.01)<br><br>Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched<br>Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2006<br>Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2006 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2006<br><br>Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)<br>CAPLUS (STN), CASREACT (STN)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                               |                                                                                    |
| <b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                               |                                                                                    |
| Category*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                            | Relevant to claim No.                                                              |
| X<br>A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | JP 2001-2610 A (Nippon Soda Co., Ltd.),<br>09 January, 2001 (09.01.01),<br>Claim 7; Par. Nos. [0044] to [0047],<br>[0087] to [0088], [0094]<br>(Family: none) | 1-2, 4-6<br>3, 7                                                                   |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | JP 11-189600 A (Japan Science and Technology Corp.),<br>13 July, 1999 (13.07.99),<br>Claims 11, 27, 34<br>(Family: none)                                      | 1-7                                                                                |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | JP 2003-81895 A (Nippon Soda Co., Ltd.),<br>19 March, 2003 (19.03.03),<br>Claims 1 to 4<br>(Family: none)                                                     | 1-7                                                                                |
| <input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                               |                                                                                    |
| * Special categories of cited documents:<br>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance<br>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date<br>"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)<br>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means<br>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed<br>"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<br>"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<br>"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<br>"&" document member of the same patent family |                                                                                                                                                               |                                                                                    |
| Date of the actual completion of the international search<br>16 January, 2006 (16.01.06)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                               | Date of mailing of the international search report<br>07 February, 2006 (07.02.06) |
| Name and mailing address of the ISA/<br>Japanese Patent Office                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                               | Authorized officer                                                                 |
| Facsimile No.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                               | Telephone No.                                                                      |

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/021124

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                     | Relevant to claim No. |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| A         | JP 2003-504370 A (Epuroba Akuchengezerushafuto),<br>04 February, 2003 (04.02.03),<br>Example C3<br>& EP 1200437 A1 & CA 2378852 A1<br>& CN 1360587 A & AU 6822900 A                                                    | 1-7                   |
| A         | Friesen, R.W. 'Product subclass 2: palladium-allyl complexes.', Science of Synthesis (2002), Vol. 1, pages 113-264. CAPLUS(STN) [online] ; retrieval date 2006.01.13, record No.2002:881452, CA Abstract No.140:181474 | 1-7                   |
| T         | Campagne, J.M., Six, Y. 'Product class 8: aryl ketones.', Science of Synthesis (2005), Vol. 26, pages 989-1044. CAPLUS(STN) [online] ; retrieval date 2006.01.13, record No.2005:417418, CA Abstract No.42:261236      | 1-7                   |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                        |                                                        |         |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|---------|
| A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))<br>Int.Cl. C07C29/145 (2006.01), C07C31/20 (2006.01), C07B53/00 (2006.01), C07B61/00 (2006.01)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                        |                                                        |         |
| B. 調査を行った分野<br>調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))<br>Int.Cl. C07C29/145 (2006.01), C07C31/20 (2006.01), C07B53/00 (2006.01), C07B61/00 (2006.01)                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                        |                                                        |         |
| 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<br>日本国実用新案公報 1922-1996年<br>日本国公開実用新案公報 1971-2006年<br>日本国実用新案登録公報 1996-2006年<br>日本国登録実用新案公報 1994-2006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)<br>CAplus (STN), CASREACT (STN)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                        |                                                        |         |
| C. 関連すると認められる文献                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                        |                                                        |         |
| 引用文献の<br>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<br>請求の範囲の番号                                       |         |
| X                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | J P 2 0 0 1 - 2 6 1 0 A (日本曹達株式会社)                                     | 1-2,                                                   |         |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 2001.01.09, 請求項7, 段落【0044】～【0047】,<br>【0087】～【0088】, 【0094】, (ファミリーなし) | 4-6<br>3, 7                                            |         |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | J P 1 1 - 1 8 9 6 0 0 A (科学技術振興事業団)                                    | 1-7                                                    |         |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 1999.07.13, 請求項11, 27, 34 (ファミリーなし)                                    |                                                        |         |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | J P 2 0 0 3 - 8 1 8 9 5 A (日本曹達株式会社)                                   | 1-7                                                    |         |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 2003.03.19, 請求項1-4 (ファミリーなし)                                           |                                                        |         |
| <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<br>「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<br>「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<br>「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)<br>「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献<br>「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献<br>「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<br>「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<br>「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<br>「&」同一パテントファミリー文献 |                                                                        |                                                        |         |
| 国際調査を完了した日<br>16.01.2006                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                        | 国際調査報告の発送日<br>07.02.2006                               |         |
| 国際調査機関の名称及びあて先<br>日本国特許庁 (ISA/J P)<br>郵便番号100-8915<br>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)<br>山田 泰之<br>電話番号 03-3581-1101 内線 3443 | 4H 3761 |

| C (続き) . 関連すると認められる文献 |                                                                                                                                                                                                            |                  |
|-----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| 引用文献の<br>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<br>請求の範囲の番号 |
| A                     | J P 2003-504370 A (エプロバ・アクチエンゲゼル<br>シャフト), 2003. 02. 04, 実施例 C3 &<br>EP 1200437 A1 & CA 2378852 A1<br>& CN 1360587 A & AU 6822900 A                                                                        | 1-7              |
| A                     | Friesen, R.W. 'Product subclass 2:palladium-allyl<br>complexes.', Science of Synthesis (2002), Vol. 1, pages<br>113-264. CAPLUS(STN) [online] ; 検索日 2006.01.13, レコード番<br>号 2002:881452, CA 抄録番号 140:181474 | 1-7              |
| T                     | Campagne, J.M., Six, Y. 'Product class 8:aryl ketones.',<br>Science of Synthesis (2005), Vol. 26, pages 989-1044.<br>CAPLUS(STN) [online] ; 検索日 2006.01.13, レコード番号<br>2005:417418, CA 抄録番号 142:261236      | 1-7              |