

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4063875号
(P4063875)

(45) 発行日 平成20年3月19日 (2008. 3. 19)

(24) 登録日 平成20年1月11日 (2008. 1. 11)

(51) Int. Cl.

F I

B O 1 J 31/24 (2006. 01)
C O 7 B 61/00 (2006. 01)
C O 7 C 67/303 (2006. 01)
C O 7 C 69/716 (2006. 01)

B O 1 J 31/24 Z
C O 7 B 61/00 3 O O
C O 7 C 67/303
C O 7 C 69/716 A

請求項の数 12 (全 27 頁)

(21) 出願番号 特願平9-519556
(86) (22) 出願日 平成8年11月20日 (1996. 11. 20)
(65) 公表番号 特表平10-513402
(43) 公表日 平成10年12月22日 (1998. 12. 22)
(86) 国際出願番号 PCT/IB1996/001263
(87) 国際公開番号 W01997/018894
(87) 国際公開日 平成9年5月29日 (1997. 5. 29)
審査請求日 平成15年11月14日 (2003. 11. 14)
(31) 優先権主張番号 3300/95
(32) 優先日 平成7年11月22日 (1995. 11. 22)
(33) 優先権主張国 スイス (CH)
(31) 優先権主張番号 1621/96
(32) 優先日 平成8年6月28日 (1996. 6. 28)
(33) 優先権主張国 スイス (CH)

(73) 特許権者

ファイルメニツヒ ソシエテ アノニム
スイス国 CH-1211 ジュネーヴ
8 ルート デ ジュネ 1 カーズ ポ
スタル 239

(74) 代理人

弁理士 矢野 敏雄

(74) 代理人

弁理士 山崎 利臣

(74) 代理人

弁理士 久野 琢也

(72) 発明者

ヴァレンティン ラオテンシュトラウホ
スイス国 CH-1233 ベルネクス
シュマン ド ソル 69

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ルテニウム触媒及びシクロペンテノン類の不斉水素化に於けるその使用

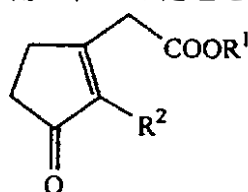
(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

二座ホスフィンから形成される配位子からなるシクロペンテノン類の不斉水素化のためのルテニウム (II) 触媒において、該触媒を、等モル量で存在する

- [(ジエン) Ru (アリル)₂] 型 (式中、「ジエン」は、COD (シクロオクタ-1, 5-ジエン) NBD (ノルボルナジエン) 又はヘプタ-1, 4-ジエンを表わし、「アリル」は 2-プロペニル又は 2-メタリル基を表わす) の化合物、又は [ビス (ペンタジエニル) Ru] 型 (式中、「ペンタジエニル」は 2, 4-ジメチルペンタジエニル、2, 3, 4-トリメチルペンタジエニル、2, 4-ジ (tert-ブチル) ペンタジエニル又は更に 2, 4-ジメチル-1-オキサペンタジエニル基を表わす) の化合物から選択される Ru (II) 錯体、及び

- 二座ジホスフィン配位子を、式 HX (式中、X は非配位アニオンである) の酸で処理することからなり、該酸を Ru (II) 錯体の 1 モル当たり 2 モル当量を越えない比率で使用し、この処理を不活性雰囲気下でかつ式：



(II)

(式中、R¹は、C₁ ~ C₄の直鎖又は分枝鎖のアルキル基を表わし、R²は、C₁ ~ C₈の飽

和又は不飽和の、直鎖又は分枝の炭化水素基を表す)の化合物及び塩素化炭化水素溶剤、ピバル酸メチル、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、アセトン、2-ブタノン、3-ペンタノン及びそれらの混合物から選択される媒体中で行う方法によって得ることを特徴とする、二座ホスフィンから形成される配位子からなるシクロペンテン類の不斉水素化のためのルテニウム(II)触媒。

【請求項2】

ジホスフィン配位子が、Me-DuPHOS、Et-DuPHOS、BINAP、ToI BINAP、SKEWPHOS及びJOSIPHOSの略語で表されるキラル配位子からなる群から選択される、請求項1記載の触媒。

【請求項3】

二座ホスフィン配位子が、Me-DuPHOS、SKEWPHOS及びJOSIPHOSの略語で表されるキラルジホスフィンからなる群から選択される、請求項2記載の触媒。

【請求項4】

配位子が(R,R)-()-Me-DuPHOSである、請求項3記載の触媒。

【請求項5】

酸が、 HBF_4 、 HPF_6 、 HSbF_6 、 HASF_6 及び $\text{HB}[3,5-(\text{CF}_3)_2\text{C}_6\text{H}_4]_4$ からなる群から選択される、請求項1から4の何れか1項記載の触媒。

【請求項6】

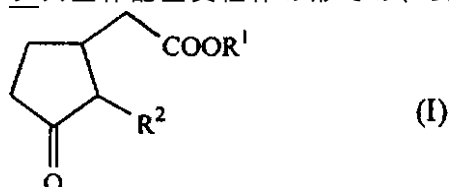
HBF_4 をそのエーテラートの形で使用する、請求項5記載の触媒。

【請求項7】

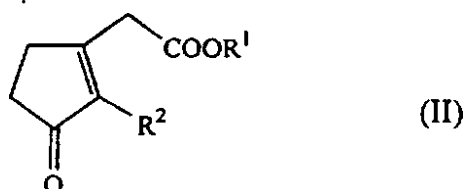
式(II)の基体が、メチル 3-オキソ-2-ペンチル-1-シクロペンテン-1-アセタートである、請求項6記載の触媒。

【請求項8】

シス立体配置異性体の形での、式：



(式中、 R^1 は、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ の直鎖又は分枝鎖のアルキル基を表わし、 R^2 は、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_8$ の飽和又は不飽和の、直鎖又は分枝の炭化水素残基を表す)の化合物の製造方法において、式：



(式中、 R^1 及び R^2 は前記の意味を有する)の基体を、請求項1から7の何れか1項記載のRu(II)触媒の存在下で、10~100バールの水素圧力で水素化することを特徴とする、式Iの化合物の製造方法。

【請求項9】

(1R)-シス立体配置の光学活性異性体の形で化合物(I)を得るために、配位子としてキラルジホスフィンからなる触媒を使用する、請求項8記載の方法。

【請求項10】

接触水素化を、塩素化炭化水素溶剤、ピバル酸メチル、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、アセトン、2-ブタノン、3-ペンタノン及びそれらの混合物中で反応条件下で行う、請求項8又は9記載の方法。

【請求項11】

式(II)の基体がメチル 3-オキソ-2-ペンチル-1-シクロペンテン-1-アセタートであり、メチル (+)-(1R)-シス-3-オキソ-2-ペンチル-1-シクロ

10

20

30

40

50

ペンタンアセタートが得られる、請求項 8 から 10 の何れか 1 項記載の方法。

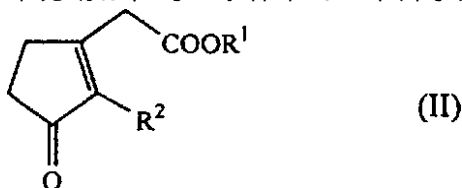
【請求項 12】

水素化を、請求項 3 又は 4 記載の触媒の存在下で行う、請求項 11 記載の方法。

【発明の詳細な説明】

技術分野

本発明は、均一条件下での不斉水素化の分野に関し、更に特に、一般式：



(式中、 R^1 は、直鎖又は分枝鎖の $C_1 \sim C_4$ アルキル基を表わし、 R^2 は、飽和又は不飽和の、直鎖又は分枝の $C_1 \sim C_8$ 炭化水素基を表す)

を有するシクロペンテノン誘導体の不斉水素化のための、新規な Ru (II) キラル触媒の使用に関する。

式 (II) の化合物は、その不斉及び立体特異性水素化が、近年達成された均一触媒に於ける全ての進歩にも拘わらず、これまでその弱い供与体能力及びその束縛構造の結果として不可能であることが分かっていた基体 (substrate) である。

先行技術

不斉水素化のために有用である非常に多数のキラル触媒が、現在実際に知られている。本発明に関連して、本発明者等は特に、式 [(COD) Ru (2-メチルアリル)₂] (COD = シクロ - 1, 5 - オクタジエン) の Ru (II) 錯体から得られた、Ru (II) キラル触媒の合成を積極的に研究した 2 組の研究グループの努力を引用することができる。

それで、J.-P. Genet 及び彼の共同研究者達は、式 [Ru (P* - P*) (2-メチルアリル)₂] (式中、P* - P* は、DIOP、CHIRAPHOS、PROPHOS、BDPP、CBD、NORPHOS、DEGUPHOS、BPPM、BINAP、RDUPHOS (R = メチル又はエチル)、BI-PHEMP 又は更に DIPAMP のような略称で現在知られているものの種類の二座配位子を表わす) の触媒に関する研究を発表した (例えば、J.-P. Genet et al., *Tetrahedron: Asymmetry* 1991, 2, 43 を参照されたい)。このような触媒は、上記の Ru (II) 錯体を適当な二座配位子と一緒に、ヘキサン又はトルエンのような溶媒中で加熱して、シクロオクタジエンをキラルホスフィンで置換することによって得られた。

続く研究 (例えば、WO 91 / 02588 ; J.-P. Genet, *Acros Organics Acta*, 1994, 1, 1-8 ; J.-P. Genet et al., *Tetrahedron: Asymmetry*, 1994, 5, 665-690 を参照されたい) で、これらの著者は、金属の周りの配位構造 (同じ著者によれば、この構造はヘキサ配位型のものである) を安定化させる役割を演じることができる強配位性溶媒中で、HBr、HCl、HF 又は HBF₄ のような酸水溶液の手段による、プロトン化を介するこのような触媒のトランスフォーメーションを記載した。インシトゥで製造することができるこの種の触媒は、プロトン性又は強い電子供与性溶媒 (メタノール、エタノール、THF 又はこれらと他の溶媒との混合物) 中で、カルボニル基及び非環式エチレン性結合を含む基体の不斉水素化のために有用であることが分かった。

他の研究 (例えば、F. Heiser et al., *Tetrahedron: Asymmetry*, 1991, 2, 51-62 ; EP 643 052 ; EP 398 132 ; EP 570 674 を参照されたい) は、同じルテニウム錯体から出発するが、これによる方法に続いて、該錯体と適当なジホスフィン配位子との混合物を特に CF₃COOH で、もう一度金属の配位構造を安定化させることができる電子供与性溶媒中で処理する、種々の物質を水素化するためにインシトゥで製造された触媒を使用することの報告になった。

これらの触媒及び引用した文献に記載されている同様の方法により得られるものは、種々の基体、即ち Ru (II) を配位することができる良好な電子供与性基体の不斉水素化で非常に有効であることを現し、典型的にプロトン性溶媒又はプロトン性溶媒と非プロトン性

溶媒との混合物と共に使用される。しかしながら、これらは、先行技術の方法によって製造し、報告された条件下で使用したとき、前記の基体(II)の水素化に関して効果がないことがわかった。実際、基体(II)は、先行技術に記載された種類の基体と比較したとき、弱い電子供与体であり、これを不斉的に水素化するための努力でこれまで行われた多くの試みは、常に成果のないことが分かった。

式(II)の基体の中で、メチル 3 - オキソ - 2 - ペンチル - 1 - シクロペンテン - 1 - アセタートは、その不斉水素化によって潜在的に、一工程で、ジヒドロジャスモン酸メチル又はHedioneTM(出所、Firmenich SA, スイス国、ジュネーブ)、即ち、評価の高い香料成分の光学的活性異性体を与えることができるので、本発明に関連して特に興味があることが指摘されるべきである。

4種の可能性のあるHedioneTM立体異性体の中で、メチル (+) - (1R) - シス - 3 - オキソ - 2 - ペンチル - 1 - シクロペンタンアセタートは、最も良い状態で香り特性、即ちそのためにHedioneTMが高く評価されるジャスミン香を有し、この異性体の香りの強度も、他の異性体のものよりも数桁優れていることが知られている。それで、光学的に純粋の状態ではメチル (+) - (1R) - シス - 3 - オキソ - 2 - ペンチル - 1 - シクロペンタンアセタートの製造又は本質的にこの異性体を含む異性体混合物の製造は、芳香工業に於いて最も重要なものである。それにも拘わらず、現在のところ、前記のような基体から出発する、工業的応用の可能性があるこの化合物の合成は存在しておらず、この基体を不斉水素化する全ての努力は現在まで失敗している。

発明の説明

本発明の目的は、この問題に対する解決を正確に提供することである。

本発明者等は、このHedioneTMの好ましい異性体が、1工程方法によって、独創的な方法により製造される、新規なRu(II)キラル触媒の使用に頼って、優れたジアステレオ化学的純度及び鏡像異性体的純度で製造できることを見出した。

それで、本発明の目的は、該触媒が、等モル量の適当なRu(II)錯体及び二座ジホスフィン配位子を式HX(式中、Xは非配位アニオンである)の酸で処理することからなり、該酸をRu(II)錯体の1モル当たり2モル当量を越えない比率で使用し、この処理を非配位性溶媒又は弱配位性溶媒中で不活性雰囲気下で行う方法によって得ることができることを特徴とする、二座ホスフィン配位子からなるルテニウム(II)触媒である。

本明細書に於いて、「適当なRu(II)錯体」によって、金属がジエニル及びアルキル型配位子により、金属がこの配位子の2個に結合し、配位子が更に金属に結合した少なくとも1個の結合を有し、2個の他の金属配位位置が同じ該2個の配位子又は別の配位子に結合しているように取り囲まれている全てのRu(II)錯体が意味される。

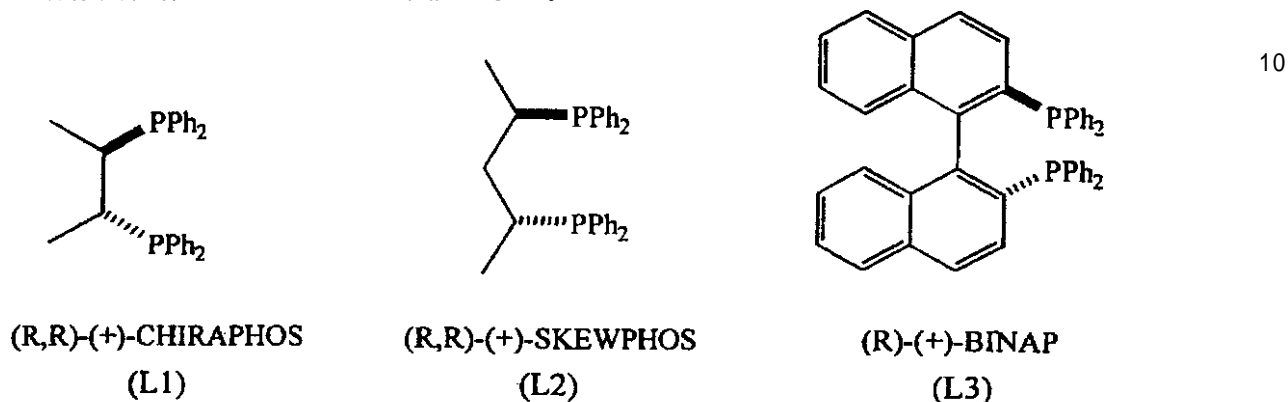
幾つかのルテニウム化合物又は他の遷移金属の類似の化合物は、上記の条件を満足させる配位子を含み、本発明の触媒の前駆体として便利である先行技術から公知である。

更に特に、適当なルテニウム(II)錯体として、[(ジエン)Ru(アリル)₂]型(式中、「ジエン」は例えば、COD(シクロオクタ-1,5-ジエン)又はNBD(ノルボルナジエン)又は更にヘプタ-1,4-ジエンを表わし、「アリル」は2-プロペニル又は2-メタリル基を表わす)の化合物を挙げることができる(例えば、J.-P. Genet et al., 引用した文献; M.O. Albers et al., Inorganic Synth. 1989, 26, 249; R.R. Schrock et al., J.Chem. Soc. Dalton Trans, 1974, 951を参照されたい)。他の適当なルテニウム(II)錯体には、[ビス(ペンタジエニル)Ru]型(式中、「ペンタジエニル」は2,4-ジメチルペンタジエニル、2,3,4-トリメチルペンタジエニル、2,4-ジ(tert-ブチル)ペンタジエニル又は更に2,4-ジメチル-1-オキサペンタジエニル基を表わす)の化合物が含まれる(例えば、R.D.Ernst et al., J, Organometallic Chem., 1991, 402, 17; L. Stahl et al., Organometallic 1983, 2, 1229; T.Schmidt et al., J. Chem. Soc. Chem. Commun., 1991, 1427; T.D. Newbound et al., Organometallics, 1990, 9, 2962を参照されたい)。

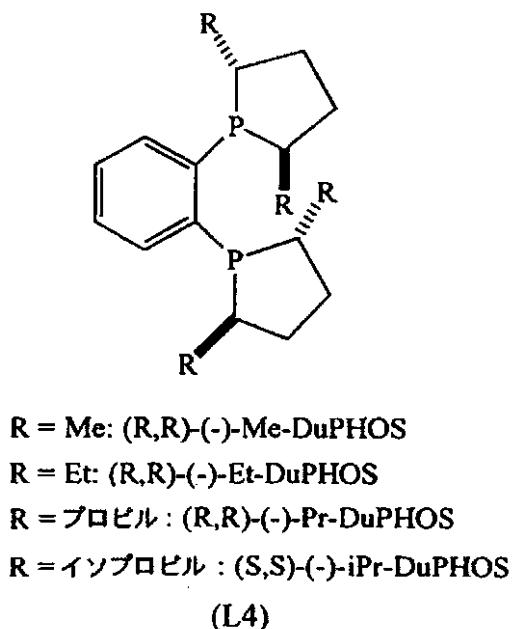
本発明の触媒の好ましい態様に続いて、Ru(II)前駆体として、式[(COD)Ru(2-メタリル)₂]の化合物であるビス(2,4-ジメチルペンタジエニル)ルテニウム

(例えば、L. Stahl et al.又はT.D. Newbound et al.の引用した文献)又はビス(2,4-ジメチル-1-オキサペンタジエニル)ルテニウム錯体(例えば、T.Schmidt et al.の引用した文献)が使用される。

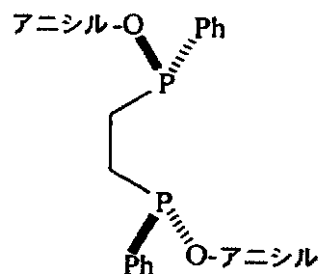
本発明の触媒中の配位子として使用することができる二座ホスフィンの中でも、好ましい態様として、Me-DuPHOS、Et-DuPHOS、BINAP、TolBINAP、SKEWPHOS、DIPAMP及びCHIRAPHOSの略語で知られているキラルホスフィン類からなる群から選択されたものを挙げるることができる。これらの構造を、特に鏡像異性体の一つについて下記に示す。



20

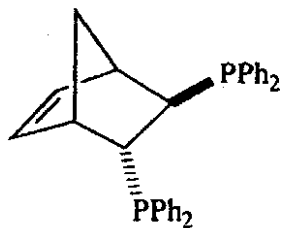


Ph = フェニル

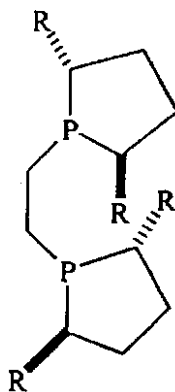


本発明のキラル触媒中に使用することができる他のキラル二座ホスフィンには、例えば、NORPHOSの名称の下で知られているもの又は更にDuPHOS型配位子の類似物であるいわゆる「BPE」が含まれる。これらの構造を、鏡像異性体の一つについて下記に示す。

40



(R,R)-(-)-NORPHOS
(L6)



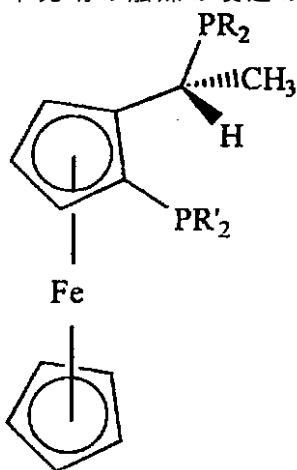
BPE
(L7)

10

Ph = フェニル

R = 直鎖又は分枝鎖の C₁ ~ C₄ のアルキル基

本発明の触媒の製造のための他の特に有用な配位子は、式：



(L11)

R = t-ブチル, R' = フェニル
又は R = R' = シクロヘキシル
又は R = R' = シクロヘキシル, フェニル
又は R = m-トリル, R' = フェニル

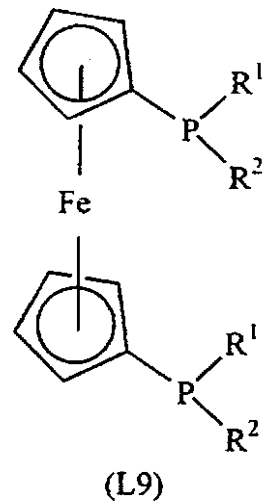
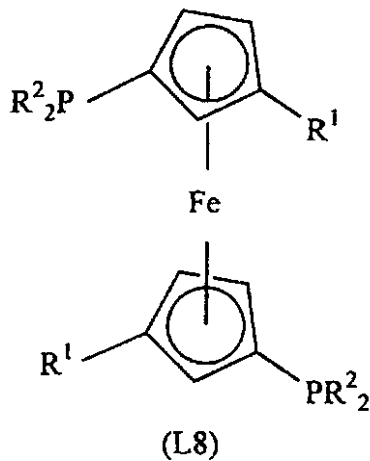
20

30

no

キラルジホスフィンであり、特に (R) - (S) - JOSIPHOS (R = シクロヘキシル、R = フェニル 又は (-) - JOSIPHOS の名称で知られているものである。更に、他の配位子、キラル又はアキラルを本発明による触媒を製造するために使用することができることが確認され、この触媒は 80% 以上のシステレオ選択率で、殆どの場合 95% 以上のシステレオ選択率で基体 (II) の水素化を触媒することができることが確認された。最後に、下記に示すようなアキラル又はラセミ二座フェロセニル - ジホスフィンを挙げることができる。

40



$R^1 = C_1 \sim C_4$ の直鎖又は分枝鎖アルキル基
又はトリメチルシリル基

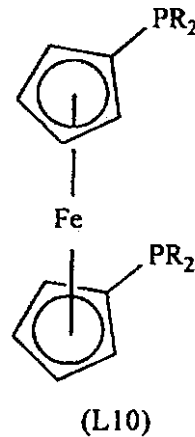
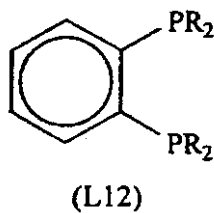
$R^2 = C_1 \sim C_4$ の直鎖又は分枝鎖アルキル基
又はアリール又はアルキルアリール基

$R^1 \neq R^2$

$R^1 = C_1 \sim C_4$ の直鎖又は分枝鎖アルキル基、
アリール又はアルキルアリール基

$R^2 = C_1 \sim C_4$ の直鎖又は分枝鎖アルキル基、
アリール又はアルキルアリール基

配位子として有用な他の二座ホスフィンを下記に示す。



Rは、前記 (L10) に示した意味を有する

$(Ph)_2P - (CH_2)_n - P(Ph)_2$ (L13)

$n = 1 \sim 4$

Ph = フェニル

本発明の触媒中の配位子として、金属から基体 (II) を配位する能力を剥奪することなくそれを、該金属を安定化させることができるようにするために、ジホスフィンを十分に電子富化にすることができる置換基からなるどのような二座ジホスフィンも使用することができる。

一定の数のアルキル又はシクロアルキル型置換基を有するジホスフィンが、本発明の目的のために特に有用であることを示し、基体 (II) の水素化のために非常に活性であり、有効である触媒を与えることが観察された。

本発明の触媒を製造するための好ましい配位子は、2個のリン原子が、任意に置換されたアルキル、1,

2-ベンゼニル、ビス(ナフタレニル)又は更に1,1'-フェロセニル型の基によって橋架けされており、該リン原子が更に、同一であっても異なってもよく、アルキル、

10

20

30

40

50

アリール若しくはアルキルアリール基又は更に脂環式基から形成される2個の他の置換基を有する、ジホスフィン配位子であることが、上記のことから明らかである。

DuPHOS、BINAP、ToIBINAP、SKEWPHOS又はJOSIPHOS型のジホスフィン配位子からなる本発明の触媒は、後で示す実施例から明らかであるように、式(II)の基体の不斉水素化のための触媒として特に有利である。

後者の触媒の中で、SKEWPHOS、JOSIPHOS又はMe-DuPHOS型の配位子からなるものは、特に有利な性能のものであることを示し、それで本発明により好ましい。(R,R)-()-Me-DuPHOS又は()-1,2-ビス(2,5-ジメチルホスホラノ)ベンゼニルは、本発明による優れた触媒を得ることを可能にした。

以下に示す型L1~L13の配位子は市販されている化合物であるか又はこれらは以前に記載された方法に類似の方法に従って製造することができる。

例えば、DuPHOS、SKEWPHOS、BINAP、CHIRAPHOS、DIPAMP及びNORPHOS型の配位子は、大部分は市販の製品であり、何れにしても、これらは文献、即ち、R. Noyori著、「有機合成に於ける不斉触媒作用(Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis)」、John Wiley & Sons、ニューヨーク(1994年)、第II章及びJ. Ojima著、「接触不斉合成(Catalytic Asymmetric Synthesis)」、VCH Publishers、ニューヨーク(1994年)、第I章の書籍のような参照研究に記載されている方法によって得ることができる。

L13配位子は非常に一般的であって市販されているが、フェロセニル基を含有するものは(例えば、構造L10(Rはフェニル基を表す)の化合物の場合のように)市販されているか又はこれらは、例えば、M.D. Rausch et al., J. Organometallic Chem. 1967, 10, 127、R.A. Brown et al. 1992, 20, 2611及びG. Herberich et al., Chem. Ber. 1995, 128, 689に記載されているものに類似した方法によって製造することができる。更に、これらのフェロセニルジホスフィン型配位子の幾つかは新規な化合物であり、この化合物も本発明の目的である。これは、即ち式(L8)(式中、R¹=トリメチルシリル、R²=イソプロピル)の配位子の場合である。

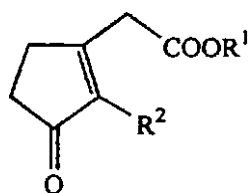
JOSIPHOSの名称で知られている、(L11)型(式中、R=シクロヘキシル、R=フェニル)の配位子は、A. Togni et al., J. Amer. Chem. Soc. 1994, 116, 4062により記載されているようにして製造することができる。これらはまた市販されており、同じことがそれらの類似物に適用される(出所: STREM Chemicals, Inc.)。

本発明の触媒の製造用に使用される、前記の式HXの酸は典型的に、対応するエーテラート(例えば、HBF₄·R²O、R=CH₃又はC₂H₅)又は全ての他のオニウム型塩(例えば、ホスホニウム又はスルホニウム)の形で使用される。これらのエーテラートは市販の製品であり、又はこれらは対応する銀塩からHClと反応させることによって製造することができる。後者の場合に、銀塩、例えば、AgBF₄、AgPF₆、AgSbF₆又はAgAsF₆は典型的に、ジアルキルエーテルを含有する溶媒、例えば、ジクロロメタンとジエチルエーテルとの混合物中で、HClと反応させられるであろう。塩化銀は沈殿するので、これは酸のエーテラート溶液を与え、次いで本発明によりルテニウム錯体及びホスフィン配位子との反応で使用される。

それで、HX酸として、HBF₄、HPF₆、HSbF₆、HASF₆及びHB[3,5-(CF₃)₂C₆H₄]₄からなる群から選択される酸を挙げることができる。全てのこれらの酸は、共通の特性として、それらのアニオンが非配位であるという事実を有する。

本発明の触媒の好ましい態様により、テトラフルオロホウ酸エーテラートが使用される。本発明の触媒の製造方法の特徴付ける反応は、非配位性媒体又は弱配位性媒体中で不活性雰囲気下で起こる。後者により、本明細書では、その酸素含有量が200ppm未満、好ましくは5~10ppmを越えない雰囲気を意味する。

非配位性媒体又は弱配位性媒体によって、本明細書では、例えば非配位性溶媒又は弱配位性溶媒が意味される。また、更に上記定義したような溶媒中であるが、上に挙げた式：



(II)

(式中、 R^1 は、直鎖又は分枝の $C_1 \sim C_4$ アルキル基を表わし、 R^2 は、飽和又は不飽和の、直鎖又は分枝の $C_1 \sim C_8$ 炭化水素基を表わす)

の基体の存在下でも反応が起こることが意味される。

更に、有用な触媒が溶媒の不存在下、即ち、式(II)の基体単独の存在下でも得ることができることが確認された。本発明者等は、驚くべきことに、該基体が存在することによって、本発明の目的である条件下で上記の生成物(II)の水素化を触媒することができるRu(II)ジカチオン性種の生成も可能であることに気付き、以下詳細に説明する。

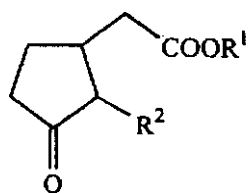
HX酸による、Ru(II)錯体及びキラル物であってもよいジホスフィン配位子の処理が溶媒中で行われるとき、後者は好ましくは、ジクロロメタン、ジクロロエタン、ピバル酸エチル、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、アセトン、2-ブタノン、3-ペンタノン及びこれらの溶媒の2種又は数種の全ての混合物からなる群から選択されるであろう。

好ましい態様により、ジクロロメタン又は後者その他の非配位性溶媒若しくは弱配位性溶媒、特に上記のものとの混合物が使用される。

典型的に先行技術の触媒の製造で使用される配位性溶媒を使用することによって、下記に示す実施例から全く明らかであるように、適当な基体(II)の水素化でこれらを適用する過程で、本質的に前記の好ましいHedione™の異性体を与えることができる触媒を得ることができなかったことが指摘されるべきである。これは本発明の触媒で本発明者等が気付いたこととは違っている。

さて、本発明によるRu(II)のジカチオン性錯体の構造は知られていない。これらの正確な構造的性質を予断するどのような意図も無しに、これらは型[(ジエン) Ru ($P^+ - P^+$) S_2] $^{2+}$ (アニオン $^-$) $_2$ (式中、配位子Sは溶媒(例えば、 CH_2Cl_2 及び/又はエーテル)、基体又は両方の混合物を表わし、 $P^+ - P^+$ は、キラルであってもよい二座ホスフィン配位子を表わす)の式に従うことがそれにも拘わらず全くありそうに思われる。実際に、溶媒及び/又は基体(II)の弱い電子供与体特性を与え、先行技術から公知であるものを考慮すると、金属の周りの配位構造が当該技術分野に於ける一般的知識に基づいて完全に定義することができないとき、公知の方法によって製造された触媒に対する類似性によって、これらの触媒の生成及び全ての水素化活性を観察することは全体的に驚くべきことである。

これらの新規な触媒は、先行技術に記載されている方法によって製造された触媒が失敗した場合、優れた効率を証明した。実際、本発明者等は、場合が不斉であってもよいとき、式(II)の化合物の水素化のためにこれを使用することによって、本質的にシス立体配置で、任意に、触媒のキラル性の機能として鏡像異性選択方式で、優れた光学的純度を有する式：



(I)

(式中、 R^1 及び R^2 は前に示した意味を有する)

の化合物の異性体を得ることが可能になることを見出した。

更に特に、本発明者等は、98%以上のシス純度及び少なくとも60%の鏡像異性過剰を有するメチル (+) - (1R) - シス - 3 - オキソ - 2 - ペンチル - 1 - シクロペンタンアセタートを得ることができた。

これらの触媒の中で、後で示す実施例から明らかであるように、ジクロロメタン又はメチ

ル 3 - オキソ - 2 - ペンチル - 1 - シクロペンテン - 1 - アセタートとのその混合物の媒体中で、 HBF_4 - エーテラートを使用して、式 $[(\text{COD})\text{Ru}(\text{2 - メチル})_2]$ の錯体と (-) - Me - DuPHOS 又は (-) - JOSIPHOS 配位子とから出発して得られたものが、(+) - シス - HedioneTM の製造のために特に有利であることが証明された。

前記のキラル配位子からなる触媒は、式 (I) の光学的に活性の化合物、特にメチル (+) - (1 R) - シス - 3 - オキソ - 2 - ペンチル - 1 - シクロペンタンアセタートの製造のために特に有用であることが証明された。

勿論、触媒の光学的立体配置は基体 (II) の水素化生成物の光学的立体配置を決定するので、上記の配位子の鏡像異性体を使用することによって、メチル シス - 3 - オキソ - 2 - ペンチル - 1 - シクロペンタンアセタートの (-) - (1 S) - 立体配置鏡像異性体の製造が可能である。

本発明により、触媒の製造は室温又はより低い温度で行うことができる。更に、上記の処理の温度は、基体 (II) の水素化に於ける触媒の性質及びその効率に影響を与えやすい、方法の重要なパラメーターであるとは思われない。勿論、室温の適用が実際の観点から有利である。

他方、本発明者等は、HX 酸、例えば、 HBF_4 、 HPF_6 、 HSbF_6 又は HASbF_6 の分子量と、ルテニウム錯体の分子量との間の比率が、本発明による前記の基体 (II)、更に特にメチル 3 - オキソ - 2 - ペンチル - 1 - シクロペンテン - 1 - アセタートの不斉水素化に於ける触媒の特性及びその効率を決定する重要なパラメーターであることに気付いた。これは、先行技術がこの主題について全く何も言っていない点でますます驚くべきことである。実際に、公知の研究では、しばしば、二座ホスフィン配位子の存在下でカチオン性ルテニウム錯体を形成するために必要な量に対して、実質的に過剰の酸を使用することについて報告されている。

今、本発明者等は、過剰の酸を使用することは、本発明に関連して触媒を不活性又は非効率にすることを確認した。下記の実施例から明らかなように、化学量論的量に対して小さい比率で酸を使用することが有利であることさえ立証することができる。それで、酸は好ましくは、 $\text{Ru}(\text{II})$ 錯体 1 モル当たり、1.5 ~ 2 モル当量の比率で使用されるであろう。更に好ましくは、これらの二つの試薬の間の比率は、錯体 1 モル当たり酸約 2 モル当量であろう。

同様に、適当な $\text{Ru}(\text{II})$ 錯体と二座ジホスフィンとの間の等モル比も本発明の重要なパラメーターであると思われる。

本発明はまた、等モル量の適当な $\text{Ru}(\text{II})$ 錯体及び二座ジホスフィン配位子を、不活性雰囲気中で、非配位性媒体又は弱配位性媒体中で、式 HX (式中、X は非配位アニオンである) の酸と反応させ、酸を $\text{Ru}(\text{II})$ 錯体の 1 モル当たり 2 モル当量を越えない比率でを使用することを特徴とする、 $\text{Ru}(\text{II})$ 触媒の製造方法に関する。

前記のように、本発明による触媒の製造方法に於いて出発生成物として使用される適当な $\text{Ru}(\text{II})$ 錯体、特に好ましい錯体 $[(\text{COD})\text{Ru}(\text{2 - メチルアリル})_2]$ は、前記引用した先行技術文献に記載されているようにして又はこれらの公知のものに類似した方法により製造することができる、典型的に公知の化合物である。

他方、本発明による触媒の配位子を形成し、そのキラル度を決定するホスフィンは、市販の化合物であるか又は公知の方法により製造することができる。

前記のように、この触媒の製造は、溶媒又は溶媒と基体 (II) との混合物により構成される媒体中で実施することができる。この最後の態様及び触媒を基体 (II) のみの存在下で製造することによるものは、以下に記載する水素化反応の媒体中での触媒のインシットウ製造のために特に適した方法である。

このようにして製造された本発明による触媒は、ジホスフィン配位子を含有する $\text{Ru}(\text{II})$ 錯体と HX 酸との反応の結果である生成物の、溶媒及び / 又は基体 (II) 中の溶液として得られる。これらの触媒溶液は、基体 (II) の不斉水素化用にそのまま使用することができる。これらは不活性雰囲気中で保存することができ、数日間活性のままである。更に

10

20

30

40

50

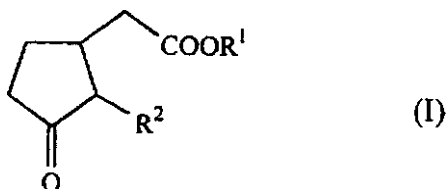
、これらはまた真空下に濃縮して、固体形状の触媒を与えることができる。

この触媒はまた、下記のことから明らかになるように水素化媒体中でインシトゥで生じさせることができる。

この方法に於いて、試薬を混合する順序は、得られる触媒の性質に重要な影響を有するとは思われない。それで、本発明者等は、最初に $Ru(II)$ 前駆体、例えば、 $[(COD)Ru(2-メタリル)_2]$ をジホスフィン配位子、特に $(-)-Me-DuPHOS$ と、溶媒、典型的にジクロロメタン中で混合し、その後この混合物に、任意にジクロロメタンに溶解した、選択された酸、例えば $HB F_4$ (そのエーテラートの形で) を添加することが可能であることを見出した。こうして、本発明による触媒の変動する濃度、例えば、基体 (II) の水素化で非常に有利であることが立証された約 $0.01 M$ (触媒 0.01 モル / 触媒溶液 $1 L$) の濃度を有する、本発明による触媒溶液が得られる。

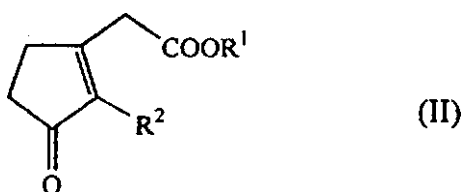
また、非常に良好な触媒が、最初にジホスフィン配位子、特に $(-)-Me-DuPHOS$ を、エーテラート又はオニウム塩の形の式 HX の酸、特に $HB F_4$ - エーテラートと、例えば、ジクロロメタン中で混合することによって得られた。このようにして得られた生成物は、真空下でエーテル及び CH_2Cl_2 を除去することによって固体オニウム塩の形に変え、その後所望の触媒を得るための溶媒中での $Ru(II)$ 錯体との反応に使用することができる。この態様は、それによってその後 $Ru(II)$ 錯体と反応することができる配位子の塩を別に製造することができるので、実際に非常に有用である。

本発明による $Ru(II)$ のジカチオン性化合物は、水素化反応に於ける触媒として非常に有用であることが分かる。特に、これらは基体 (II) の変換に於いて優れた効率を示し、それで本発明はまた本質的にシス立体配置の異性体の形での、式：



(式中、 R^1 は、 $C_1 \sim C_4$ の直鎖又は分子のアルキル基を表わし、 R^2 は、 $C_1 \sim C_8$ の直鎖又は分子の、飽和又は不飽和炭化水素基を表わす)

の化合物の製造方法であって、式：



(式中、 R^1 及び R^2 は上記の意味を有する)

の基体を、前記のような本発明による $Ru(II)$ 触媒の存在下で、 $10 \sim 100$ パール ($2 \sim 10 \times 10^6 Pa$) の水素圧で接触水素化することの特徴とする方法に関する。

本発明の好ましい態様により、この触媒は、基体 (II) の水素化の前にインシトゥで、又は任意に後者の存在下で、等モル量の $Ru(II)$ 錯体、特に式 $[(COD)Ru(2-メチルアリル)_2]$ の化合物及び例えば、 $Me-DuPHOS$ 、 $Et-DuPHOS$ 、 $BI NAP$ 、 $TooBINAP$ 、 $SK EWPHOS$ 、 $DIPAMP$ 、 $CHIRAPHOS$ 及び $JOSIPHOS$ の略語で知られているジホスフィン類からなる群から選択された適当なキラル二座ホスフィン配位子を、テトラフルオロホウ酸のエーテラートで、 $Ru(II)$ 錯体 1 モル当たり $HB F_4$ 約 2 モル当量の比率で処理することによって生成される。この好ましい態様は、 $(1R)$ - シス立体配置の光学活性異性体の形での前記の化合物 (I) の製造を可能にする。

前記の全てのラセミ又はアキラル配位子は、化合物 (I) をラセミシス異性体の形で得ることを可能にする触媒を与える。勿論、ラセミ配位子 (例えば、 $L8$ 及び $L9$) の場合に、ラセミ配位子を分離することによってこれらの対応する鏡像異性体を得ることができ、その後、これらの配位子の鏡像異性体は本発明による光学活性触媒を製造するために機

能することができる。

触媒の製造を基体(II)の不存在下で行うとき、最初に、非配位性溶媒又は弱配位性溶媒中の溶液として、Ru(II)錯体とジホスフィン配位子との混合物を製造し、そしてこの溶液に、一般的に同じ溶媒又は同じ特性を有する他の溶媒中の、非配位イオンからなる酸、特にテトラフルオロホウ酸のエーテラートを添加することが好ましい。そうして得られた触媒溶液は、次いで基体(II)の水素化に使用されるであろう。

溶媒からなる水素化媒体を使用するとき、好ましくは触媒を得たものと同じ溶媒を使用する。この目的のために、ジクロロメタン、ジクロロエタン又は両者の混合物のような塩素化炭化水素を使用することができる。任意に前に挙げた他の溶媒との混合物で、ジクロロメタンを使用することが、本発明により非常に有利であることが分かった。

10

本発明による方法の特に好ましい態様により、HedioneTMを好ましい(+)-シス立体配置異性体の形で得るための基体として、メチル 3-オキソ-2-ペンチル-1-シクロペンテン-1-アセタートが使用される。

DuPHOS型の配位子、特にMe-DuPHOSを有する本発明による触媒が、この基体の水素化のために特に有用であることが分かった。

本発明による方法の特徴づける水素化は、10~100バール(2~10×10⁶Pa)で変化し得る水素圧力下で行われる。70~100バール、特に90~100バールの圧力が好ましい。

この反応は、50~60 以下の温度又は100 でも起こり得る。好ましくは、室温又はそれより低い温度で行われる。-10 まで下げた又はもっと低い温度で非常に有用な結果を得ることができることが分かった。

20

基体に対するRu(II)触媒のモル濃度は典型的に、0.01~4モル%、好ましくは0.1~2モル%で変化する。更に好ましい態様により、これらはほぼ0.3又は0.4モル%であろう。

更に、基体が濃縮された溶液を使用することが得策であり、水素化媒体中の基体の濃度がこの媒体の体積に対して約0.4~1.5モルであったときより良い結果が得られたことも見出された。

この媒体に、トリアルキルアミン、好ましくはジイソプロピルエチルアミン(DIPEA)を添加することも可能である。実際に、一定の条件下で、後者の存在下で行った水素化により更に有用な結果が得られたことが観察された。この塩基を反応媒体に添加することができる濃度は、Ru(II)触媒に対して0.1:1~0.5:1のモル比で変化する。最終生成物の最良の収率は、ジイソプロピルアミンを、触媒に対して0.2当量の比率で添加したとき得られた。

30

触媒を水素化媒体中でインシトゥで形成する、本発明による水素化方法の特別の態様によって、水素化する基体を最初に、任意に溶媒中の[(COD)Ru(2-メチルアリル)₂]とジホスフィン配位子との等モル混合物と混合し、その後HBF₄-エーテラート又はHX酸の他の塩を、このようにして得られた溶液に前記の比率で添加する。このようにして得られた反応媒体を、その後、下記の実施例に記載するようにして一般的な方法で水素下に加圧する。このエーテラート又はオニウム型の他の塩を、そのまま又は前に使用したのと同じ溶媒若しくは異なった溶媒中の溶液の形で添加することができる。

40

こうして、本発明は、新規な触媒並びに1段工程で、工業的応用で有利で可能である条件下で、香料で有用である生成物の製造を、ステレオ選択的方法で、場合により鏡像選択的に、優れた収率で可能にするこれらの触媒の使用方を提供する。先行技術の触媒とは違って、本発明の触媒は、非常に速い反応速度、即ち98%以上の基体変換速度で基体(II)を水素化することができ、本質的に所望の化合物の(1R)-シス立体配置のジアステレオマーを与えることができる。

本発明を下記の実施例により非常に詳細に記載する。実施例に於いて、温度は摂氏度()で示し、略号は当該技術分野で一般的に認められている意味を有する。

発明の態様

実施例 1

50

触媒の製造

一般的方法

アルゴン下、室温のグローブボックス内で、シュレンク (Schlenk) チューブに等モル量の $[(COD)Ru(2\text{-メチルアリル})_2]$ 又は他の Ru の錯体と選択された配位子とを装入した。この混合物を希釈するために必要な乾燥し、脱気した溶媒を添加した。5 分後に、任意に非配位性溶媒中の溶液でテトラフルオロホウ酸エーテラート (又は他のオニウム塩) を、注射器を使用して滴下により添加し、その間混合物をテフロンTM被覆磁気攪拌棒を使用して攪拌した。攪拌した後、少量の溶媒を更に添加し、攪拌を約 30 分間維持した。このようにして製造した溶液の形の触媒は、グローブボックス内でその活性を失うことなく数日間貯蔵することができる。

10

またこの溶液を真空下で濃縮して固体形の触媒を得ることができる。

典型的な運転で、0.20 ミリモル (64 mg) の $[(COD)Ru(2\text{-メチルアリル})_2]$ (出所: Acros Organics) 及び 0.20 ミリモル (61 mg) の $(-)-(R,R)\text{-Me-DuPHOS}$ 又は $(-)-1,2\text{-ビス}-(2R,5R)\text{-2,5-ジメチルホスホラノ}\text{-ベンゼン}$ 、出所: Strem Chemicals] を、4 mL の CH_2Cl_2 中で反応させた。 CH_2Cl_2 中の $HBf_4 \cdot Et_2O$ (Et = エチル; 0.40 ミリモル) の 0.10 N 溶液 (4 mL) を添加した。30 分間攪拌した後、別の 8 mL の CH_2Cl_2 を添加し、攪拌を 30 分間続けた。このようにして得た触媒を水素化反応でそのまま使用した。

このようにして下記の配位子を有する光学的活性触媒を製造した。 $(+)-(S,S)\text{-Me-DuPHOS}$; $(-)-(R,R)\text{-Me-DuPHOS}$; $(+)-(S,S)\text{-Et-DuPHOS}$; $(-)-(R,R)\text{-Et-DuPHOS}$; $(+)-(R)\text{-BINAP}$; $(-)-(S)\text{-BINAP}$; $(-)-(R,R)\text{-NORPHOS}$; $(-)-(S,S)\text{-CHIRAPHOS}$; $(+)-(R,R)\text{-CHIRAPHOS}$; $(-)-(S,S)\text{-SKEWPHOS}$; $(+)-(R,R)\text{-SKEWPHOS}$; $(-)-(R,R)\text{-DIPAMP}$; $(+)-(S,S)\text{-DIPAMP}$; $(-)-(S)\text{-To1BINAP}$; $(+)-(R)\text{-To1BINAP}$; $(-)-(R)\text{-(S)-JOSIPHOS}$ 及び $(+)-(S)\text{-(R)-JOSIPHOS}$ 。これらの配位子の全ては市販されているか又は公知の方法によって製造される。

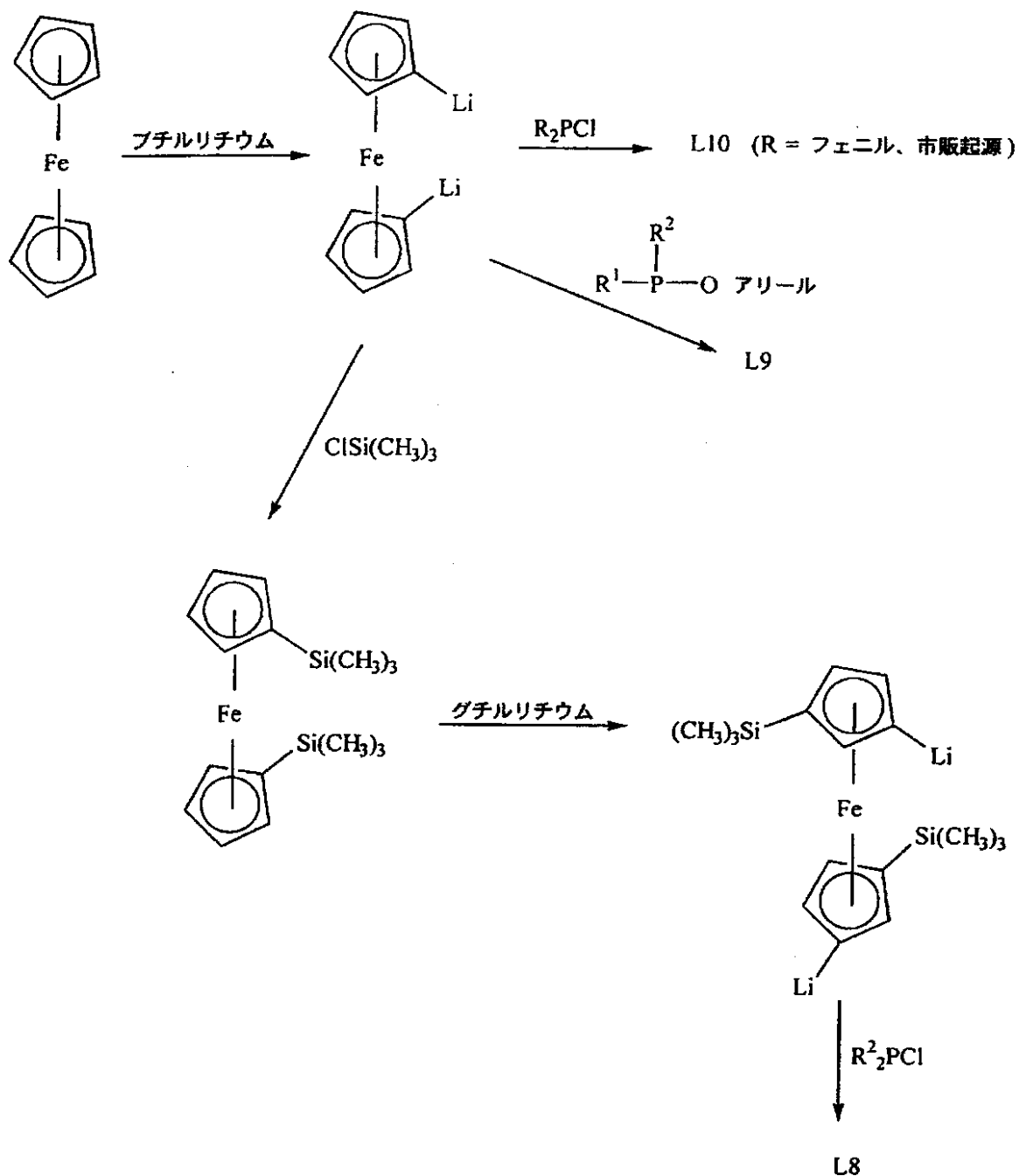
20

上記の方法によって製造した他の触媒は、型 L 7 (R = メチル、エチル又はプロピル)、L 8 ($R^1 = (CH_3)_3Si$ で、 R^2 = フェニル又はイソプロピル)、L 9 ($R^1 = CH_3$ で、 R^2 = フェニル)、L 10 (R = エチル、イソプロピル又はフェニル)、L 11 (R = シクロヘキシルで、 R = フェニル)、L 12 (R = フェニル) 及び L 13 ($n = 1, 2, 3$ 又は 4) の配位子からなっていた。

30

上記の配位子 L 13 は市販されており (出所: Fluka Chemie and Aldrich)、上記に挙げた型 L 12 の配位子も同様である (出所: Strem Chemicals)。

L 8、L 9 及び L 10 型の上記の配位子は、公知の方法 (前記引用した文献及び I. R. Butcher et al., Synth. React. Inorg. Met. -Org. Chem. 1985, 15, 109 を参照されたい) によりフェロセンから及び下記の反応経路に従って製造した。



10

20

30

型 L 7 の配位子の製造のために、例えば、米国特許第5,171,892号に記載されている方法を使用することができる。

上記の触媒の製造方法に於いて、またジエチルエーテル中の $\text{HBF}_4 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ の溶液 (0.2 M) を使用して、同様の結果を得た。

実施例 2

メチル 3 - オキソ - 2 - ペンチル - 1 - シクロペンテン - 1 - アセタートの水素化

水素化の一般的方法

アルゴン下及び室温のグローブボックス内で、オートクレーブ内で使用するために適合させたガラスビーカーに、実施例 1 に記載したようにして得た触媒溶液、予め脱気した前記の基体及び脱気した溶媒を装入した。攪拌棒を含むこのビーカーを、グローブボックス内のオートクレーブの中に入れ、オートクレーブを密閉し、その後加圧するためにグローブボックスから取り出した。オートクレーブの入口を H_2 でパージし、その後選択された値にまで加圧した。反応を室温で起こさせた。圧力を空気下で解放し、オートクレーブを開き、溶液を減圧下で濃縮した。触媒をペンタンで沈殿させ、濾過し、濾液を濃縮して所望の Hedione™ を得た。この生成物はバルブ・ツー・バルブ装置 (bulb-to-bulb apparatus

40

50

) (150 ~ 200 / 5 Pa) 内で蒸留することによって、ジアステレオマー比を変更することなく精製することができる。

典型的な運転に於いて、例えば、269 mg (1.20 ミリモル) の基体重量及び 1 mL の CH_2Cl_2 について、90 バール ($9 \times 10^6 \text{ Pa}$) の H_2 圧力、室温及び 1.5 時間の反応時間を使用し、触媒を基体に対して 1 モル% の比率 (実施例 1 で特に記載した (-) - (R, R) - Me - DuPHOS 触媒の溶液 1.0 mL) で存在させた。

下記の表 I に、種々の条件下で、実施例 1 に記載したようにして製造した触媒で、表 I に示したキラル配位子の手段により行った異なる運転の結果の要約を示す。

この表に記載した配位子をそれらのそれぞれの鏡像異性体で置き換えることによって、シス/トランス比は問題にする鏡像異性体について表に示した値と同一であるが、比 (+) - (シス) / (-) - シス及び (-) - トランス / (+) - トランスが表に示したものの逆数であった生成物を製造することができた。

この表を分析することにより、メタノールのような配位性溶媒 (運転 1 及び 2) 又は更に配位性溶媒と非配位性溶媒との混合物を使用したとき、例えば、ジクロロメタン中で行った運転と比較して、HedioneTM の悪い収率又は不都合なシス/トランス比が得られることが示される。更に、基体を希釈し過ぎるとき (運転 7)、水素化は観察されない。

表 1

運 転	配 位 子	触媒濃度 (モル %)	基体濃度 (M)	反応時間 (h)	溶媒及びその他の 条件	H ₂ 圧 力 (10 ⁶ Pa)	Hedione® の収率 %	異性体比 cis/trans	鏡像異性体比 (+)-cis/(-)-cis	鏡像異性体比 (-)-trans/ (+)-trans
1	(-)-Me-DuPHOS	2	0.45	96	MeOH/THF (3/1)	9	55	9 : 91	80 : 20	80 : 20
2	(-)-Et-DuPHOS	2	0.45	96	MeOH/THF (3/1)	9	88	7 : 93	77 : 23	77 : 23
3	(-)-Me-DuPHOS	2	0.53	0.5	CH ₂ Cl ₂	9	99	97 : 3	80 : 20	61 : 39
4	(-)-Me-DuPHOS	1	0.53	1.5	CH ₂ Cl ₂	9	99	98 : 2	80 : 20	60 : 40
5	(-)-Me-DuPHOS	1	0.53	16.5	T = -10°C CH ₂ Cl ₂	9	99	98 : 2	86 : 14	60 : 40
6	(-)-Me-DuPHOS	1	0.53	3.25	CH ₂ Cl ₂	4.5	80	98 : 2	80 : 20	53 : 47
7	(-)-Me-DuPHOS	1	0.04	68	CH ₂ Cl ₂	9	6.5	60 : 40	68 : 32	51 : 49
8	(-)-Me-DuPHOS	0.5	0.79	5	CH ₂ Cl ₂	9	99	98 : 2	80 : 20	58 : 42
9	(-)-Me-DuPHOS	0.25	1.18	16	CH ₂ Cl ₂	9	99	96 : 4	80 : 20	67 : 33

10

20

30

40

表 1 (続き)

運 転	配 位 子	触媒濃度 (モル %)	基体濃度 (M)	反応時間 (h)	溶媒及びその他の 条件	H ₂ 圧 力 (10 ⁶ Pa)	Hedione® の収率 %	異性体比 cis/trans	鏡像異性体比 (+)-cis/(-)-cis	鏡像異性体比 (-)-trans/ (+)-trans
10	(-)-Me-DuPHOS	2	0.37	15	トルエン CH ₂ Cl ₂ (1:2)	9	4.5	45 : 55	--	--
11	(+)-(R,R)-SKEWPHOS	2	0.53	3	CH ₂ Cl ₂	10	24	95 : 5	75 : 25	58 : 42
12	(-)-(S,S)-CHIRAPHOS	2	0.53	2	CH ₂ Cl ₂	9	97	96 : 4	31 : 69	--
13	(-)-(R,R)-NORPHOS	2	0.53	2	CH ₂ Cl ₂	9	98	96 : 4	57 : 43	--
14	(+)-(S,S)-DIPAMP	2	0.53	2	CH ₂ Cl ₂	9	50	94 : 6	69 : 31	--
15	L7 (R=CH ₃)	2	0.53	12	CH ₂ Cl ₂	5	98	97 : 3	67 : 33	--
16	L7 (R=C ₂ H ₅)	2	0.53	12	CH ₂ Cl ₂	5	89	98 : 2	73 : 27	--
17	L7 (R=イソプロピル)	2	0.53	12	CH ₂ Cl ₂	5	97	97 : 3	73 : 27	--
18	L11(R=シクロロヘキシル R'=フェニル))	2	0.50	4.5	CH ₂ Cl ₂	9	98	98 : 2	77 : 23	--

実施例 3

実施例 2 に記載した基体を、上記の方法に類似した方法により、下記の通り進めることによって水素化した。

アルゴン下で室温のグローブボックス内で、[(C O D) R u (2 - メチルアリル)₂]

10

20

30

40

50

(16.5 mg; 0.051ミリモル)をジクロロメタン(1 mL)中に溶解し、2分間
 攪拌した。得られた溶液に、ジクロロメタン(2 mL)中の(+)-R-BINAP[(+)-
 (R)-2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフタレン]; 3
 1.6 mg; 0.051ミリモル; 出所:Fluka Chemicals]の溶液を添加し、約30分
 間攪拌した。次いで、テトラフルオロホウ酸エーテラート(14 μ L; 出所:Fluka Chem
 ie)を添加した。30分間攪拌して、ジクロロメタン(10 mL)中のメチル 3-オキ
 ソ-2-ペンチル-1-シクロペンテンアセタート(0.5 g; 2.23ミリモル)の溶
 液を添加し、30分間室温で攪拌した。この溶液を、まだAr下で、磁気攪拌器を入れた
 ガラスビーカーを含むオートクレーブの中に装入した。H₂でパージした後、オートクレ
 ーブを9 \times 10⁶ Paで64時間20 で加圧した。減圧した後、橙色の溶液を取り出し
 、高真空下で濃縮した。残渣をペンタン(2 mL)中にとり、触媒を沈殿させた。溶液を
 0.45 μ mのアクロディスク(acrodisc)上で濾過し、濃縮した。こうして、72:2
 8のシス/トランス比を有するHedioneTM 93%及び出発生成物6%を含有する透明な油
 500 mg が得られた。鏡像異性体比は下記の通りであった。(+) - シス / (-) - シ
 ス = 73 / 72 ; (+) - トランス / (-) - トランス = 35 / 65。

10

実施例 4

アルゴン下で室温のグローブボックス内で、上記実施例で挙げた基体5.376 g (24
 ミリモル)、[(COD)Ru(2-メチルアリル)₂] 19.2 mg (0.06ミリモ
 ル)、(-)-Me-DuPHOS 0.06ミリモル(18.4 mg)及びCH₂Cl₂ 1
 2 mLを、オートクレーブ内で使用するために適合され、攪拌器を取り付けたガラスビ
 ーカーの中に入れた。その後、HBF₄エーテラート0.12ミリモル(ジクロロメタン中
 の0.1 N溶液1.2 mL)を添加した。1時間攪拌した後、攪拌棒を含むビーカーをグ
 ローブボックス内のオートクレーブの中に入れ、オートクレーブを閉じた後、グローブボ
 ックスの外で加圧した。オートクレーブの入口をH₂でパージし、その後2 \times 10⁶ Paで
 加圧した。反応を室温で17時間進めた。オートクレーブを脱気し、開き、溶液を減圧下
 で濃縮した。触媒をペンタンで沈殿させ、濾過し、そして得られた濾液を濃縮して、所望
 のHedioneTMを得た。このようにして得られた生成物(収率99%)は下記の異性体比を
 示した。シス/トランス = 97 / 3 ; (+) - シス / (-) - シス = 80 / 20。

20

実施例 5

反応は、実施例2~4に記載したものと同様の方法で行ったが、実施例1に記載した方法
 と同様にして行った触媒の製造に於いて、Ru(II)錯体1モル当たりテトラフルオロホ
 ウ酸2.2当量(ジエチルエーテル中のHBF₄エーテラートの0.2 M溶液から)を使
 用した。

30

更に、下記の表に要約した運転に於いて、触媒は固体状で使用した。それで、メチル 3
 -オキソ-2-ペンチル-1-シクロペンテン-1-アセタート(CH₂Cl₂ 2 mL中0
 .5ミリモル)を、表に記載した量の固体触媒の存在下で水素化した。

下記の表IIに、記載した濃度の異なった触媒(配位子の性質の変化)、約100バール(
 10 \times 10⁶ Pa)の水素圧、室温及び約22時間の反応時間で行った水素化反応で得ら
 れた結果を要約する。

表IIIに、異なった触媒(配位子の性質の変化)で、幾つかの反応パラメーターを変化さ
 せることによって得られた結果を要約する。全ての反応は、他に記載しない限り、室温で
 行った。

40

表 II

運 転	配 位 子	触媒濃度 (モル %)	溶 媒	Hedione® の収率 %	異性体比 cis/trans	鏡像異性体比 (+)-cis/(-)-cis	鏡像異性体比 (-)-trans/(+)-trans
1	(-)-Me-DuPHOS	2	MeOH	31	32 : 68	80 : 20	78 : 22
2	(-)-Me-DuPHOS	2	MeOH + トリエチルアミン*	9.1	72 : 28	65 : 35	54 : 46
3	(-)-Me-DuPHOS	2	トリエチルアミン** + MeOH	4.5	68 : 32	55 : 45	41 : 59
4	(-)-Me-DuPHOS	2	THF	5.5	61 : 39	63 : 37	56 : 44
5	(-)-Me-DuPHOS	2	CH ₂ Cl ₂	100	82 : 18	80 : 20	77 : 23
6	(-)-Et-DuPHOS	1	CH ₂ Cl ₂	77	80 : 20	70 : 30	73 : 27
7	(+)-BINAP	1	CH ₂ Cl ₂	77	74 : 26	71 : 29	65 : 35
8	(-)-Me-DuPHOS	1	CH ₂ Cl ₂	91	79 : 21	79 : 21	77 : 23

* 触媒 1 モル当たり 1 当量

** 触媒 1 モル当たり 2 当量

10

20

30

40

表 III

運 転	配 位 子	触媒濃度 (モル %)	反応時間 (h)	溶 媒	H ₂ 圧 力 (10 ⁵ Pa)	Hedione® の収率 %	異性体比 cis/trans	鏡像異性体比 (+)-cis/(-)-cis	鏡像異性体比 (-)-trans/(+)-trans
1	(-)-Me-DuPHOS	1.0	14.5	CH ₂ Cl ₂	10	93	94 : 6	80 : 20	72 : 28
2 *	(-)-Me-DuPHOS	4.0	6.0	CH ₂ Cl ₂	9	90	86 : 14	83 : 17	79 : 21
3	(-)-Me-DuPHOS	1.0	40.0	CH ₂ Cl ₂	10	95	75 : 25	79 : 21	77 : 23
4	(-)-Me-DuPHOS	1.0	40	CH ₂ Cl ₂ + DIPEA ^{a)} (0.2 eq.)	10	95	82 : 18	79 : 21	76 : 24
5	(-)-Me-DuPHOS	2.0	2	CH ₂ Cl ₂ + DIPEA ^{a)} (1.0 eq.)	9	43	96 : 4	80 : 20	56 : 44
6	(-)-Me-DuPHOS	2.0	2	CH ₂ Cl ₂ + DIPEA ^{a)} (2.0 eq.)	9	2, 1	59 : 41	46 : 54	60 : 40
7 **	(-)-Me-DuPHOS	2.0	2	CH ₂ Cl ₂ + DIPEA ^{a)} (0.2 eq.)	9	98	97 : 3	81 : 19	64 : 36
8	(-)-(R,R)-DIPAMP	2.0	2	CH ₂ Cl ₂ + DIPEA ^{a)} (0.2 eq.)	9	50	94 : 6	31 : 69	52 : 48
9	(-)-(S)-TolBINAP	2.0	2	CH ₂ Cl ₂ + DIPEA ^{a)} (0.2 eq.)	8	88	96 : 4	31 : 69	48 : 52

a) ジイソプロピルエチルアミン * 温度 = 0-5°C ** 水素化の前に脱気した基体

実施例 6

アルゴン下で室温のグローブボックス内で、攪拌器を取り付けたオートクレーブ内で使用するために適合させたガラスピーカー内で、[(COD) Ru (2-メチルアリル)₂] 38 mg (0.12ミリモル) 及び (-)-Me-DuPHOS 36 mg (0.12ミリ

モル)を、メチル 3 - オキソ - 2 - ペンチル - 1 - シクロペンテンアセタート 5 . 3 8 g (2 4 ミリモル) に溶解した。その後 HBF_4 エーテラート 3 9 m g (0 . 2 4 ミリモル ; 3 2 . 7 μL 、注射器) を、攪拌しながらゆっくり添加した。4 時間攪拌した後、この触媒溶液 (約 0 . 0 7 5 ミリモルの触媒を含有する) を他のビーカーに移し、これに、メチル 3 - オキソ - 2 - ペンチル - 1 - シクロペンテン - 1 - アセタートの別の 8 . 3 8 g (3 7 . 4 ミリモル) (合計量約 5 3 ミリモル) を添加した。前記のようにして作業し、基体を $5 \times 10^6 \text{ Pa}$ の H_2 圧力で水素化した。この反応を室温で 2 0 時間進めた。オートクレーブを脱気し、開き、ペンタンを使用して触媒を沈殿させ、濾過し、そして濾液を濃縮して、所望の HedioneTM を得た。このようにして得られた生成物 (上記の基体基準で収率 9 9 %) は下記の異性体比を示した。シス / トランス = 9 7 / 3 ; (+) - シス / (-) - シス = 8 0 / 2 0、6 0 % e . e .

10

同様の条件下であるが、水素化で使用した溶媒の性質、即ち [(C O D) R u (2 - メタリル) ₂] と (-) - M e - D u P H O S との混合物の溶媒の性質並びにテトラフルオロホウ酸エーテラートの溶媒の性質を変化させて作業することによって、下記の表に示す結果を得た。水素化した基体 (II) は常にメチル 3 - オキソ - 2 - ペンチル - 1 - シクロペンテン - 1 - アセタートであり、触媒濃度は、他に示さない限り上記の基体に対して約 2 モル % であった。

溶液中にテトラフルオロホウ酸エーテラートを使用するとき、溶液中のその濃度は常に約 0 . 1 M (モル / L) である。

水素化媒体中に存在する出発基体 (II) に対して HedioneTM の約 9 9 % の収率が、系統的に得られた。勿論、約 0 . 5 モル % 以下の触媒 / 基体の比を使用したとき、基体の完全で定量的な変換を得るために長い反応時間 (6 ~ 2 0 時間の範囲内) が必要であり、他方、触媒が基体に対して約 1 モル % 以上の濃度で存在するとき、この結果を得るために一般的に 1 ~ 3 時間の水素化時間で十分であった。

20

常に、殆ど損失は観察されず、水素化生成物をバルブ・ツー・バルブ装置又はレイボルド (Leybold) 蒸留装置 (「薄膜蒸留」) で蒸留したとき微量 (~ 1 %) の残渣のみが得られた。

表 IV

運 転	水素化溶媒	HF ₄ ·Et ₂ O 用の溶媒	異性体比 cis/trans	鏡像異性体比 (+)-cis/(-)-cis
1	ジクロロエタン	ジクロロエタン	99 : 1	70 : 30
2	ヒバル酸メチル	ジクロロメタン	98.9 : 1.1	76 : 24
3	酢酸エチル	ジクロロメタン	99.3 : 0.7	73 : 27
4	酢酸イソプロピル	ジクロロメタン	99.3 : 0.7	72 : 28
5	2-ブタノン	ジクロロメタン	98.9 : 1.1	79 : 21
6	酢酸メチル	酢酸メチル	98.5 : 1.5	75 : 25
7	酢酸メチル	酢酸メチル/ジクロロメタン	99.3 : 0.7	74 : 26
8	酢酸メチル	ジクロロメタン	99 : 1	77 : 23
9	酢酸メチル /DHH*	酢酸メチル	98.5 : 1.5	75 : 25
10	アセトン	ジクロロメタン	99.5 : 0.5	79 : 21
11	DHH*	酢酸メチル	98.2 : 1.8	81 : 19
12	DHH*	---	98.2 : 1.8	81 : 19
13	3-ペンタノン	ジクロロメタン	98.9 : 1.1	79 : 21
14	テトラヒドロフラン	ジクロロメタン	水素化は観察されず	
15	トルエン	ジクロロメタン	水素化は観察されず	
16	N-メチルホルムアミド	ジクロロメタン	水素化は観察されず	
17	N,N-ジメチルホルムアミド	ジクロロメタン	水素化は観察されず	
18	硫酸エーテル (sulfuric ether)	ジクロロメタン	非常に遅い反応	

10

20

30

表 IV (続き)

運 転	水素化溶媒	$\text{HBF}_4 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 用の溶媒	異性体比 cis/trans	鏡像異性体比 (+)-cis/(-)-cis
19	クロロホルム	クロロホルム	水素化は観察されず	
20	メチル-2-メチル プロパノエート	ジクロルメタン	非常に遅い反応	
21**	DHH*	---	96.7 : 3.3	80 : 20

* メチル-3-オキソ-2-ペンチル-1-シクロペンテン-1-アセテート

** 触媒濃度の0.15モル%

実施例 7

メチル 3 - オキソ - 2 - ペンチル - 1 - シクロペンテンアセテート 100 g (446 ミリモル)、 $[(\text{COD})\text{Ru}(\text{2-メチルアリル})_2]$ 427 mg (1.34 ミリモル)、 $(-)\text{-Me-DuPHOS}$ 410 mg (1.34 ミリモル) 及びジクロルメタン中の $\text{HBF}_4 \cdot \text{O}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ 26.5 ml (0.1 M、2.68 ミリモル) を使用した以外は、実施例 6 に記載したものと同様にして反応を行った。これは基体に対して 0.3 モル % の触媒濃度に相当する。

ジクロルメタン 170 ml を添加し、混合物を 7.5 の温度及び $5 \times 10^6 \text{ Pa}$ の圧力で 70 時間水素化して、メチル (+) - (1 R) - シス - 3 - オキソ - 2 - ペンチル - 1 - シクロペンテンアセテートを 99 % 収率で得た。シス / トランス比 = 99.2 / 0.8 及び (+) - シス / (-) - シス比 = 84 / 16。

実施例 8

本発明による触媒を、配位子として $(-)\text{-Me-DuPHOS}$ を使用し、式 HX の酸の性質を変化させて製造した。

それぞれの酸、 HBF_4 、 HPF_6 、 HSbF_6 及び HASF_6 (エーテラートとして) を、エーテル中の HCl 1 M の 1 M 無水溶液 0.2 ml を使用して、ジクロルメタン 0.8 ml 中の対応する銀塩 0.2 ミリモルを反応させることによって製造した。

生成した塩化銀は直ちに沈殿し、それぞれの酸、即ち HBF_4 、 HPF_6 、 HSbF_6 又は HASF_6 の 0.2 M 溶液 1 ml が得られた。

その後、ジクロルメタン 2 ml 中の、 $[(\text{COD})\text{Ru}(\text{2-メチルアリル})_2]$ 6.4 mg (0.02 ミリモル)、 $(-)\text{-Me-DuPHOS}$ 6.4 mg (0.021 ミリモル) 及びメチル 3 - オキソ - 2 - ペンチル - 1 - シクロペンテンアセテート 0.224 g を反応器の中に装入した。このようにして得られた溶液を、上記の酸溶液 0.20 又は 0.16 ml (ルテニウム錯体 2 又は 1.6 モル当量) で処理した。

その後、混合物を室温及び $10 \times 10^6 \text{ Pa}$ で水素化して、下記の表に要約した結果を得た。これらの運転は最適化せず、幾つかの場合に得られる劣った結果を説明することに注目すべきである。

10

20

30

40

運 転	酸	酸 当 量	反応時間 (h)	Hedione® の収率	Cis/trans 比	(+)-Cis/(-)-cis 比	(-)-Trans/ (+)-trans 比
1	HF ₄	2	3	99.4	88 : 12	81 : 19	79 : 21
2	HF ₄	1.6	3	98.7	87 : 13	82 : 18	81 : 19
3	HA ₆ F ₆	2	3.5	78.7	56 : 44	79 : 21	78 : 22
4	HA ₆ F ₆	1.6	3.5	99.3	82 : 18	78 : 22	78 : 22
5	HPF ₆	2	2	2.9	51 : 49	57 : 43	60 : 40
6	HPF ₆	1.6	2	80.8	86 : 14	71 : 29	69 : 31
7	HSbF ₆	2	3	98.3	48 : 52	75 : 25	74 : 26
8	HSbF ₆	1.6	3	99.0	84 : 16	75 : 25	74 : 26

ジイソプロピルエチルアミン [0 . 1 M 溶液 0 . 0 4 0 m l ; Ru (II) に対して 2 0 モル %] を水素化媒体に添加したとき、同様の結果が得られた。シス / トランス異性体比の (約 1 0 % の) 改良が観察された。

実施例 9

酸として (そのエーテラートの形で) HF₄ を使用し、配位子を変化させて、実施例 1 に記載したようにして製造した、本発明による種々のラセミ又はキラル触媒の活性を、メチル 3 - オキソ - 2 - ペンチル - 1 - シクロペンテンアセタートの水素化反応で試験した。

全ての水素化はジクロロメタン中で室温で行った。その結果を表に示す。これらの運転は最適化せず、幾つかの場合に観察される劣った基体転化を説明することに注目すべきである。

運 転	配 位 子	触媒濃度 (モル%)	反応時間 (h)	H ₂ 圧 力 (10 ⁶ Pa)	基体の変換率 (%)	異性体比 cis/trans
1	L13 (n=1)	2	4	5	9	94 : 6
2	L13 (n=2)	2	6	5	18	96.6 : 3.4
3	L13 (n=3)	2	6	5	18	96.6 : 3.4
4	L13 (n=4)	2	4	5	35	98.8 : 1.2
5	L10 (R=C ₆ H ₅)	2	14.5	5	29	98 : 2
6	L10(R=イソ プロピル)	1	3	5	53	98.9 : 1.1
7*	L10(R=イソ プロピル)	2	7.5	5	98.5	96.8 : 3.2
8	L10 (R=C ₂ H ₅)	1	17	5	4	81 : 19
9**	L12 (R=C ₆ H ₅)	2	25	9	96	91.3 : 8.2
10	L8 $\left(\begin{matrix} R^1=Si(CH_3)_3 \\ R^2=C_6H_5 \end{matrix} \right)$	2	5	5	30	98.3 : 1.7
11	L8 $\left(\begin{matrix} R^1=Si(CH_3)_3 \\ R^2=イソ \\ プロピル \end{matrix} \right)$	2	22	9	92	97.0 : 3.0
12	L8 $\left(\begin{matrix} R^1=Si(CH_3)_3 \\ R^2=イソ \\ プロピル \end{matrix} \right)$	1	8	4	43	98.3 : 1.7
13	L8 $\left(\begin{matrix} R^1=CH_3 \\ R^2=C_6H_5 \end{matrix} \right)$	2	24	9	15	94.4 : 5.6

* Hedione® の還元から生じたアルコール25% (副産物)

** Hedione® の還元から生じたアルコール7% (副産物)

実施例 10

A. アルゴン下でグローブボックス内で、HBF₄・Et₂O 4.05 g (Et = C₂H₅; 25.0ミリモル、3.40 ml)を、ピペットを使用してガラスビーカーの中に入れ、次いでジクロロメタン100 mlを添加した。その後この混合物を攪拌してエーテラートを溶解し、ビーカーを250 mlの体積まで一杯に満たした。このようにして得られたHBF₄・Et₂Oの0.1 M (モル/l)溶液を、触媒の製造のためにそのまま使用した。

B. グローブボックス内で、[Ru(COD)(2-メチルアリル)₂] 16.0 mg (0.050ミリモル)及び(-)-Me-DuPHOS 15.0 mg (0.050ミリモル)をガラス容器内で混合し、そしてCH₂Cl₂ 4 mlに溶解した。その後、工程Aで製造したHBF₄エーテラート溶液1 ml (0.1ミリモル)を、室温で注射器からゆっくり(約1分間)添加した。得られた触媒約0.01 M (モル/l)を含有する赤褐色の溶液を、使用する前2時間放置した。この溶液は、室温でグローブボックス内に保存したとき1週間以上の間活性のままである。

C. グローブボックス内で、メチル 3-オキソ-2-ペンチル-1-シクロペンテン-1-アセタート 224 mg (1ミリモル)を、オートクレーブに移すことができるガラスビーカー内で、工程Bで得られた触媒溶液2 ml (0.02ミリモル、基体に対して2モル%)に添加した。このようにして得られた溶液を、次いでオートクレーブの中に移し、2時間90バール(9 × 10⁶ Pa)水素圧力で室温で攪拌した。オートクレーブを殆ど

完全に脱気し、グローブボックス内で開けた。黄橙色の反応混合物を真空下で蒸発させて、ジクロロメタンを除去した。このようにして得られた固体残渣及び黄橙色液体をペンタンで処理し、懸濁液を0.22 µmのテフロンTMフィルターを通して濾過し、触媒を沈殿させた。残留する固体をペンタンで洗浄し、同じフィルターを通して濾過した。一緒にしたペンタン溶液にはシス/トランス比 = 98.5 / 1.5 及び比(+) - シス / (-) - シス = 79 / 21 で所望のHedioneTMが含有されていた。

D. 第二の水素化サイクルを、テフロンTMフィルターに残留した触媒で行った。テフロンTMフィルターをCH₂Cl₂ 2 ml で洗浄し、容器内に残留した沈殿物を溶解するために同じジクロロメタンを使用した。Cに記載した基体224 mgをこの溶液に添加し、その後これをCに記載したようにして水素化して、再び98.8 / 1.2のシス/トランス比及び79 / 21の(+) - シス / (-) - シス比を有するHedioneTMを得た。

10

B. Bに記載したものに対して別の態様により、下記のようにして触媒を製造した。Aに記載したジクロロメタン中のHBF₄・Et₂O溶液を、最初に(-) - Me - DuPHOSに添加し、エーテル及びジクロロメタンを蒸発させた。次いで、このようにして得られた配位子のオニウム塩の固体を、純粋のジクロロメタンに再溶解し、[Ru(COD)(2 - メチルアリル)₂]に添加した。反応が起こり、イソブテンが放出される。このようにして得られた触媒を、Cに記載したものと同一の条件下で使用して、同じ特性を有する(+) - シス - HedioneTMを得た。

C. 触媒を製造するために、錯体[Ru(COD)(2 - メタリル)₂]の代わりに、ビス(2, 4 - ジメチルペンタジエニル)ルテニウム(例えば、L.Stahl et al., *Organometallics*, 1983, 2, 1229参照)又はビス(2, 4 - ジメチル - 1 - オキサペンタジエニル)ルテニウム(T.Schmidt et al., *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, 1991, 1427参照)を使用したとき、Cに記載したものと同様の結果が得られた。

20

C. 更に、配位子として(-) - JOSIPHOS (配位子L11、R = シクロヘキシル、R = フェニル; 出所: STREM Chemicals Inc.)を使用した以外は、Bに記載したものと同一の方法で製造した触媒を、Cに記載した水素化で使用するによって、98 / 2のシス/トランス比及び77 / 23の(+) - シス / (-) - シス比を有するHedioneTMの製造が可能であった。

実施例 11

[Ru(COD)(2 - メタリル)₂] 4.171 g (13.056ミリモル)、(-) - Me - DuPHOS 4.000 g (13.056ミリモル)、メチル 3 - オキソ - 2 - ペンチル - 1 - シクロペンテン - 1 - アセタート 1000 g (4.458モル)、ジクロロメタン中の0.1 M HBF₄・Et₂O - 溶液 261 ml (26.10ミリモル) 及びCH₂Cl₂ 1.7 lを使用した以外は、実施例 10 A ~ Cに記載したものと同様の方法で反応を行った。

30

水素化反応は、7.5 で35バール(3.5 × 10⁶ Pa)の水素圧下で24時間撹拌しながら(1000 ~ 2000 rpm)行った。

溶媒を蒸発させた後、褐色生成物1095 gを得、これをペンタンで処理し、溶液を前記のようにして濾過した。一緒にしたペンタン抽出液を真空下で濃縮して、生成物978 gを得、これを薄膜蒸留(レイボルド型装置、86 ° / 0.1ミリバール)することによって、98 / 2のシス/トランス比及び85 / 15の(+) - シス / (-) - シス比を有する所望のHedioneTMからなる無色の生成物932 gを得た。

40

フロントページの続き

- (72)発明者 コンラート ピー エム ヴァンヘッシェ
アメリカ合衆国 07087 ニュージャージー ユニオン シティ マウンテン ロード 38
0 アpartment 2111
- (72)発明者 ジャン - ピエール ジュネ
フランス国 F - 91370 ヴェリエル - ル - ビュイソン リュ デ スティエンヌ - ドルヴェ
70
- (72)発明者 ジャン - イヴ ルノワル
フランス国 F - 76000 ルアン リュ エクトル - ベルリオズ 1 アパルトマン 62

審査官 繁田 えい子

(56)参考文献 特表平05 - 500023 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
B01J 21/00 - 38/34
CA(STN)
JSTPlus(JDream2)