

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6481171号
(P6481171)

(45) 発行日 平成31年3月13日 (2019. 3. 13)

(24) 登録日 平成31年2月22日 (2019. 2. 22)

(51) Int.Cl.

F I

C O 7 C 45/72 (2006. 01)

C O 7 C 45/72

C O 7 C 49/04 (2006. 01)

C O 7 C 49/04

A

C O 7 C 33/03 (2006. 01)

C O 7 C 49/04

E

C O 7 C 29/44 (2006. 01)

C O 7 C 33/03

C O 7 D 311/74 (2006. 01)

C O 7 C 29/44

請求項の数 16 (全 81 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2015-547083 (P2015-547083)
 (86) (22) 出願日 平成25年12月18日 (2013. 12. 18)
 (65) 公表番号 特表2015-537054 (P2015-537054A)
 (43) 公表日 平成27年12月24日 (2015. 12. 24)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2013/077187
 (87) 国際公開番号 WO2014/096065
 (87) 国際公開日 平成26年6月26日 (2014. 6. 26)
 審査請求日 平成28年12月5日 (2016. 12. 5)
 (31) 優先権主張番号 12197835. 7
 (32) 優先日 平成24年12月18日 (2012. 12. 18)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

(73) 特許権者 503220392
 ディーエスエム アイビー アセツ ビー・ブイ・
 DSM IP ASSETS B. V.
 オランダ国, 6411 テーイーヘーレン, ヘット オーバーローン 1
 Het Overloon 1, NL-6411 TE Heerlen, Netherlands
 (74) 代理人 100107456
 弁理士 池田 成人
 (74) 代理人 100128381
 弁理士 清水 義憲
 (74) 代理人 100162352
 弁理士 酒巻 順一郎

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 6, 10-ジメチルウンデカ-5-エン-2-オンまたは6, 10-ジメチルウンデカ-5, 9-ジエン-2-オンから調製した (6R, 10R) -6, 10, 14-トリメチルペンタデカン

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

6, 10-ジメチルウンデカ-5-エン-2-オンまたは6, 10-ジメチルウンデカ-5, 9-ジエン-2-オンからの多段合成における (6R, 10R) -6, 10, 14-トリメチルペンタデカン-2-オンの製造方法であって、

a) (E) -6, 10-ジメチルウンデカ-5-エン-2-オンおよび (Z) -6, 10-ジメチルウンデカ-5-エン-2-オンの混合物、または、(E) -6, 10-ジメチルウンデカ-5, 9-ジエン-2-オンおよび (Z) -6, 10-ジメチルウンデカ-5, 9-ジエン-2-オンの混合物を提供するステップ、

b) 6, 10-ジメチルウンデカ-5-エン-2-オンまたは6, 10-ジメチルウンデカ-5, 9-ジエン-2-オンの E および Z 異性体のいずれか 1 種をステップ a) の前記混合物から分離するステップ、

c) キラルイリジウム錯体の存在下において分子水素を用いて不斉水素化を行い、(R) -6, 10-ジメチルウンデカン-2-オンを得るステップ、

d) (R) -6, 10-ジメチルウンデカン-2-オンを、(R, E) -6, 10, 14-トリメチルペンタデカ-5-エン-2-オンおよび (R, Z) -6, 10, 14-トリメチルペンタデカ-5-エン-2-オンの混合物に化学転換するステップ、

e) (R) -6, 10, 14-トリメチルペンタデカ-5-エン-2-オンの E および Z 異性体のいずれか 1 種をステップ d) において得られた前記混合物から分離するステップ、

10

20

f) キラルイリジウム錯体の存在下において分子水素を用いて不斉水素化を行い、(6R, 10R) - 6, 10, 14 - トリメチルペンタデカン - 2 - オンを得るステップを含み、前記ステップ a) ~ f) が a、b、c、d、e、f の順番である方法。

【請求項 2】

前記ステップ c) に先だって、ステップ c₀)

c₀) ステップ b) において分離された 6, 10 - ジメチルウンデカ - 5 - エン - 2 - オンまたは 6, 10 - ジメチルウンデカ - 5, 9 - ジエン - 2 - オンの E および Z 異性体のいずれか 1 種 のケタールを形成するステップ

を行うことと、

ステップ c) において、6, 10 - ジメチルウンデカ - 5 - エン - 2 - オンまたは 6, 10 - ジメチルウンデカ - 5, 9 - ジエン - 2 - オンの前記ケタールを不斉水素化し、前記不斉水素化の後に、前記水素化ケタールをケトンに加水分解し、(R) - 6, 10 - ジメチルウンデカン - 2 - オンを得ることと

を特徴とする、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記ステップ f) に先だって、ステップ f₀)

f₀) ステップ e) において分離した (R) - 6, 10, 14 - トリメチルペンタデカ - 5 - エン - 2 - オンの E および Z 異性体のいずれか 1 種 のケタールを形成するステップ

を行うことと、

ステップ f) において、(R) - 6, 10, 14 - トリメチルペンタデカ - 5 - エン - 2 - オンの前記ケタールを不斉水素化し、前記不斉水素化の後に、前記水素化ケタールを前記ケトンに加水分解し、(6R, 10R) - 6, 10, 14 - トリメチルペンタデカン - 2 - オンを得ることと

を特徴とする、請求項 1 または 2 に記載の方法。

【請求項 4】

ステップ c) および / または ステップ f) における前記不斉水素化が、有機スルホン酸、有機スルホン酸の遷移金属塩、金属アルコキシド、アルミノキサン、アルキルアルミノキサンおよび B(R)_{3-v}(OZ)_v からなる群から選択される添加剤の存在下で行われ、

v が 0、1、2 または 3 を指し、

R が、F、C₁₋₆ アルキル、ハロゲン化 C₁₋₆ アルキル、アリールまたはハロゲン化アリール基を指し；ならびに

Z が、C₁₋₆ アルキル、ハロゲン化 C₁₋₆ アルキル、アリールまたはハロゲン化アリール基を指す

ことを特徴とする、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5】

ステップ d) において、(R) - 6, 10 - ジメチルウンデカン - 2 - オンの (R, E) - 6, 10, 14 - トリメチルペンタデカ - 5 - エン - 2 - オンおよび (R, Z) - 6, 10, 14 - トリメチルペンタデカ - 5 - エン - 2 - オンの混合物への前記化学的転換が、

d1) 塩基性物質の存在下においてエチンを用いて、(7R) - 3, 7, 11 - トリメチルドデカ - 1 - イン - 3 - オールを得る (R) - 6, 10 - ジメチルウンデカン - 2 - オンのエチニル化、

d2) リンドラー触媒の存在下において、(7R) - 3, 7, 11 - トリメチルドデカ - 1 - イン - 3 - オールを得る、分子水素による (7R) - 3, 7, 11 - トリメチルドデカ - 1 - イン - 3 - オールの水素化、

または

d1') ビニルグリニャール試薬の添加により (7R) - 3, 7, 11 - トリメチルドデカ - 1 - イン - 3 - オールを得る (R) - 6, 10 - ジメチルウンデカン - 2 - オンのビニル化、

のいずれかのステップ、これに続いて、

d 3) (7 R) - 3 , 7 , 1 1 - トリメチルドデカ - 1 - エン - 3 - オールと 2 - メトキシプロブ - 1 - エンとを反応させて、(R , E) - 6 , 1 0 , 1 4 - トリメチルペンタデカ - 5 - エン - 2 - オンおよび (R , Z) - 6 , 1 0 , 1 4 - トリメチルペンタデカ - 5 - エン - 2 - オンの混合物を得るステップ、

または

d 3 ') (7 R) - 3 , 7 , 1 1 - トリメチルドデカ - 1 - エン - 3 - オールを、塩基または酸の存在下でアルキルアセト酢酸またはジケテンと反応させて、(R , E) - 6 , 1 0 , 1 4 - トリメチルペンタデカ - 5 - エン - 2 - オンおよび (R , Z) - 6 , 1 0 , 1 4 - トリメチルペンタデカ - 5 - エン - 2 - オンの混合物を得るステップ

のいずれかによって行われることを特徴とする、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6】

ステップ b) および / または e) における E および Z 異性体のいずれか 1 種の前記分離が、蒸留によって行われることを特徴とする、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7】

前記蒸留が、シス / トランス異性化触媒の存在下において行われることを特徴とする、請求項 6 に記載の方法。

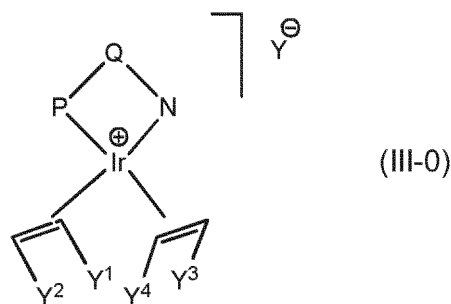
【請求項 8】

前記残存する E または Z 異性体がシス / トランス異性化触媒により異性化され、ステップ a) および d) のそれぞれによりもたらされた前記対応する異性体の混合物に加えられることを特徴とする、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 9】

ステップ c) および / または f) における前記キラルイリジウム錯体が、式 (III - 0)

【化 1】



(式中、

P - Q - N は、不斉中心を含むか、または、面性または軸キラリティーを有し、かつ、前記錯体のイリジウム中心に対する結合部位として窒素およびリン原子を有するキレート化有機リガンドを指し、

Y^1 、 Y^2 、 Y^3 および Y^4 は、相互に独立して、水素原子、 $C_{1 \sim 12}$ アルキル、 $C_{5 \sim 10}$ - シクロアルキルもしくは芳香族基であり；または、これらの少なくとも 2 つが一緒になって、少なくとも 2 個の炭素原子を有する少なくとも 2 価の架橋された基を形成し；ただし、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 および Y^4 のすべてが水素原子とされることはなく、ならびに

【化 2】

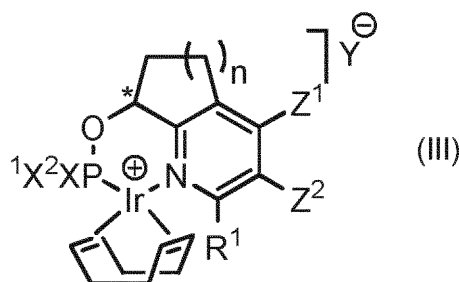


は、アニオンである)

のキラルイリジウム錯体であることを特徴とする、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 10】

ステップ c) および / または f) における前記キラルイリジウム錯体が、式 (I I I) 【化 3】



10

(式中、

n は、1 または 2 または 3 であり、

X¹ および X² は、相互に独立して、水素原子、C₁ ~ 4 アルキル、C₅ ~ 7 - シクロアルキル、アダマンチル、フェニル (1 ~ 3 個の C₁ ~ 5 - 、C₁ ~ 4 - アルコキシ、C₁ ~ 4 - パーフルオロアルキル基および / または 1 ~ 5 個のハロゲン原子で任意選択により置換されている))、ベンジル、1 - ナフチル、2 - ナフチル、2 - フリルまたはフェロセニルであり、

20

Z¹ および Z² は、相互に独立して、水素原子、C₁ ~ 5 アルキルまたは C₁ ~ 5 アルコキシ基であり、

または、Z¹ および Z² は、一緒になって、5 ~ 6 員環を形成する架橋基を指し、

【化 4】

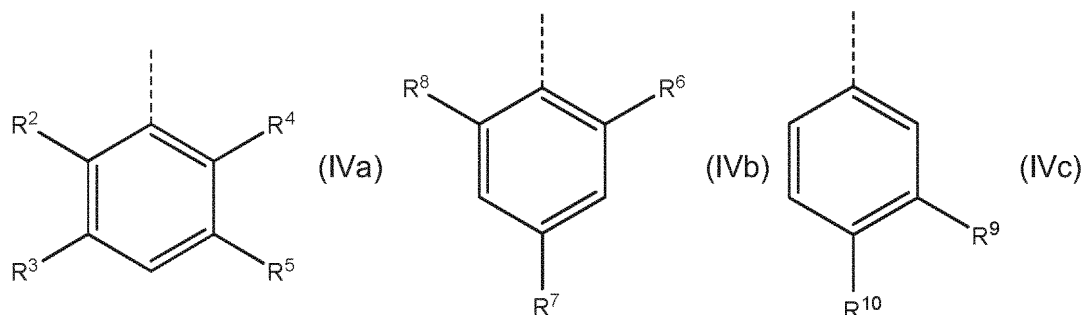


30

は、アニオンであり、

R¹ は、フェニルもしくは o - トリルもしくは m - トリルもしくは p - トリル、または、式 (I V a) もしくは (I V b) もしくは (I V c) の基を表し、

【化 5】



40

(式中、R² および R³ は、共に H もしくは C₁ ~ C₄ アルキル基もしくはハロゲン化 C₁ ~ C₄ アルキル基を表すか、または、ハロゲン原子もしくは C₁ ~ C₄ アルキル基もしくは C₁ ~ C₄ アルコキシ基により任意選択により置換されている 6 員脂環式もしく

50

は芳香族環を一緒になって形成する二価の基を表し、

R^4 および R^5 は、共に H もしくは $C_1 \sim C_4$ アルキル基もしくはハロゲン化 $C_1 \sim C_4$ アルキル基、または、ハロゲン原子もしくは $C_1 \sim C_4$ アルキル基もしくは $C_1 \sim C_4$ アルコキシ基により任意選択により置換されている 6 員脂環式もしくは芳香族環を一緒になって形成する二価の基を表し、

R^6 および R^7 および R^8 は、各々、 $C_1 \sim C_4$ アルキル基またはハロゲン化 $C_1 \sim C_4$ アルキル基を表し、

R^9 および R^{10} は、共に H もしくは $C_1 \sim C_4$ アルキル基もしくはハロゲン化 $C_1 \sim C_4$ アルキル基、または、ハロゲン原子もしくは $C_1 \sim C_4$ アルキル基もしくは $C_1 \sim C_4$ アルコキシ基により任意選択により置換されている 6 員脂環式もしくは芳香族環を一緒になって形成する二価の基を表す)

10

ならびに、

式中、* は、式 (I I I) の前記錯体の不斉中心を表す)

のキラリイリジウム錯体であることを特徴とする、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 11】

前記不斉水素化に利用されるステップ c) および / または f) において用いられる式 (I I I) の前記キラリイリジウム錯体が、

(E) - 6 , 10 - ジメチルウンデカ - 5 - エン - 2 - オンもしくは (E) - 6 , 10 - ジメチルウンデカ - 5 , 9 - ジエン - 2 - オンもしくはそのケタール、または、(R , E) - 6 , 10 , 14 - トリメチルペンタデカ - 5 - エン - 2 - オンもしくはそのケタールが水素化される事例においては、* で示す前記不斉中心で S 配置を有し、

20

または、

(Z) - 6 , 10 - ジメチルウンデカ - 5 - エン - 2 - オンもしくは (Z) - 6 , 10 - ジメチルウンデカ - 5 , 9 - ジエン - 2 - オンもしくはそのケタール、または、(R , Z) - 6 , 10 , 14 - トリメチルペンタデカ - 5 - エン - 2 - オンもしくはそのケタールが水素化される事例においては、* で示す前記不斉中心で R 配置を有する

ことを特徴とする、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 12】

(R , R) - イソフィトール ((3 R S , 7 R , 11 R) - 3 , 7 , 11 , 15 - テトラメチルヘキサデカ - 1 - エン - 3 - オール) の製造方法であって、

30

請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の (6 R , 10 R) - 6 , 10 , 14 - トリメチルペンタデカン - 2 - オンの製造方法、

これに続いて、

g) 塩基性物質の存在下においてエチンを用いて、(7 R , 11 R) - 3 , 7 , 11 , 15 - テトラメチルヘキサデカ - 1 - イン - 3 - オールを得る (6 R , 10 R) - 6 , 10 , 14 - トリメチルペンタデカン - 2 - オンのエチニル化、

h) リンドラー触媒の存在下において、(R , R) - イソフィトールを得る、分子水素による (7 R , 11 R) - 3 , 7 , 11 , 15 - テトラメチルヘキサデカ - 1 - イン - 3 - オールの水素化、

40

または

h') ビニルグリニャール試薬の添加により (R , R) - イソフィトールを得る (6 R , 10 R) - 6 , 10 , 14 - トリメチルペンタデカン - 2 - オンのビニル化のいずれかのステップを含む、製造方法。

【請求項 13】

式 (V) の化合物の製造方法であって、

請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の (6 R , 10 R) - 6 , 10 , 14 - トリメチルペンタデカン - 2 - オンの製造方法、

これに続いて、

g) 塩基性物質の存在下においてエチンを用いて、(7 R , 11 R) - 3 , 7 , 11

50

, 15 - テトラメチルヘキサデカ - 1 - イン - 3 - オールを得る (6 R, 10 R) - 6, 10, 14 - トリメチルペンタデカン - 2 - オンのエチニル化、

h) リンドラー触媒の存在下において、(R, R) - イソフィトールを得る、分子水素による (7 R, 11 R) - 3, 7, 11, 15 - テトラメチルヘキサデカ - 1 - イン - 3 - オールの水素化、

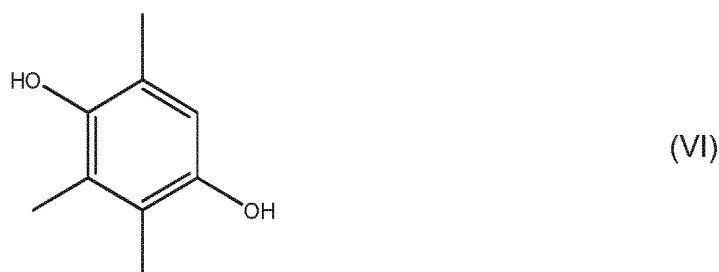
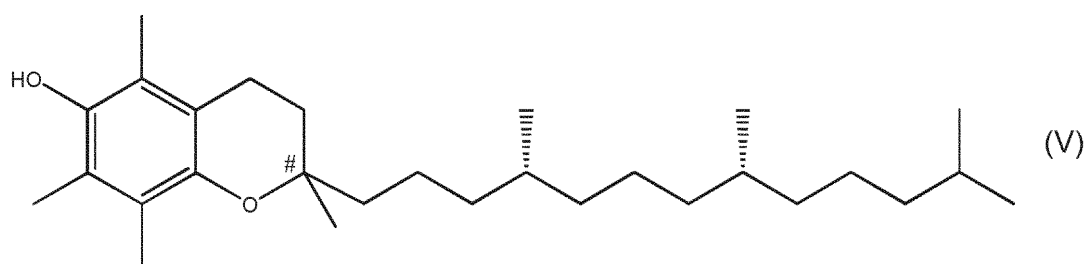
または

h') ビニルグリニャール試薬の添加により (R, R) - イソフィトールを得る (6 R, 10 R) - 6, 10, 14 - トリメチルペンタデカン - 2 - オンのビニル化、

のいずれかのステップ、これに続いて、

m) (R, R) - イソフィトールと式 (VI) の化合物とを縮合して、# によって示される前記中心に係るキラリティーについて異性体混合物である式 (V) の化合物を得るステップ

【化 6】



(式中、# は不斉中心を表す)

を含む製造方法。

【請求項 14】

式 (V - A) の化合物の製造方法であって、

請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の (6 R, 10 R) - 6, 10, 14 - トリメチルペンタデカン - 2 - オンの製造方法、

これに続いて、

g) 塩基性物質の存在下においてエチンを用いて、(7 R, 11 R) - 3, 7, 11, 15 - テトラメチルヘキサデカ - 1 - イン - 3 - オールを得る (6 R, 10 R) - 6, 10, 14 - トリメチルペンタデカン - 2 - オンのエチニル化、

h) リンドラー触媒の存在下において、(R, R) - イソフィトールを得る、分子水素による (7 R, 11 R) - 3, 7, 11, 15 - テトラメチルヘキサデカ - 1 - イン - 3 - オールの水素化、

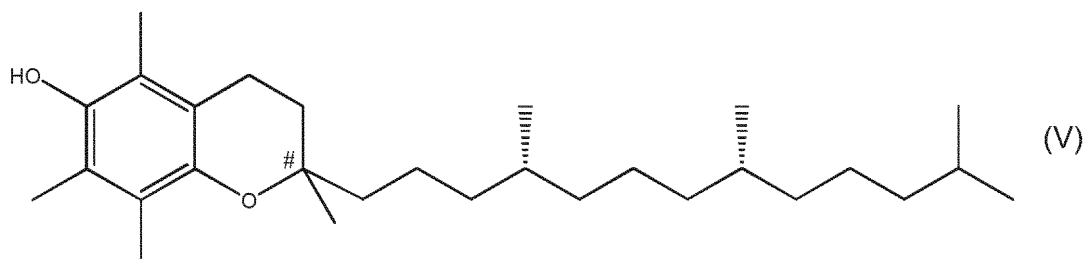
または

h') ビニルグリニャール試薬の添加により (R, R) - イソフィトールを得る (6 R, 10 R) - 6, 10, 14 - トリメチルペンタデカン - 2 - オンのビニル化、

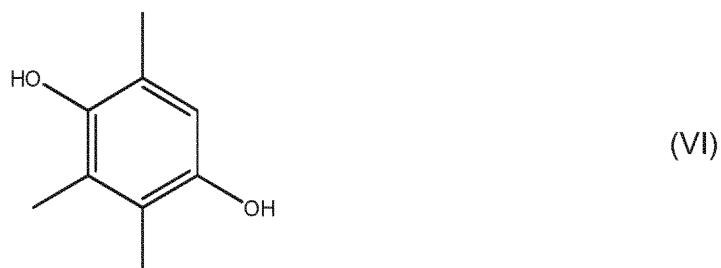
のいずれかのステップ、これに続いて、

m) (R, R) - イソフィトールと式 (VI) の化合物とを縮合して、# によって示される前記中心に係るキラリティーについて異性体混合物である式 (V) の化合物を得るス

テップ、
【化 7】



10



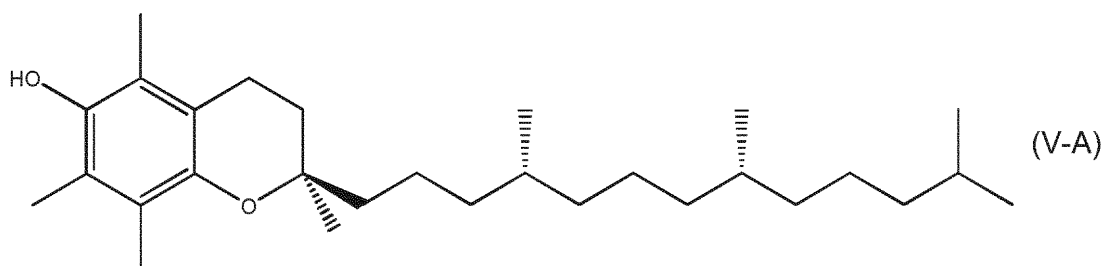
20

(式中、 R^{11} 、 R^{13} および R^{14} は、相互に独立して、水素またはメチル基であり、
ならびに、# は不斉中心を表す)

および

n) 式 (V - A) の化合物を式 (V) の前記異性体混合物から単離するステップ

【化 8】



30

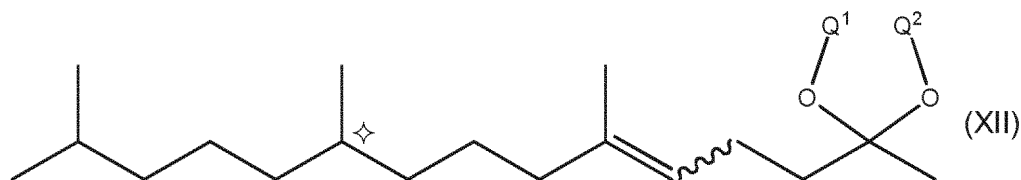
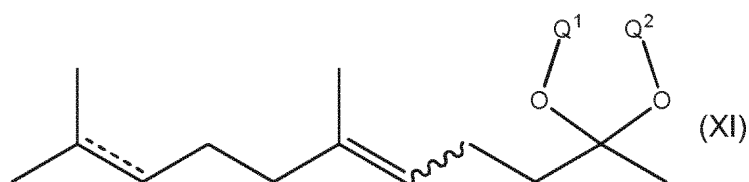
を含む製造方法。

【請求項 15】

- 式 (X I) または (X I I) の少なくとも 1 種のケタールおよび
- 少なくとも 1 種のキラルイリジウム錯体

40

【化 9】



10

(式中、波線は、前記隣接する炭素 - 炭素二重結合に結合して、前記炭素 - 炭素二重結合を前記 Z 配置または前記 E 配置のいずれかで有する、炭素 - 炭素結合を表し、
および、前記式中の点線を伴う前記二重結合

20

【化 10】



は、炭素 - 炭素単結合または炭素 - 炭素二重結合のいずれかを表し、
ならびに、

【化 11】



30

は不斉中心を表し、

ならびに、

Q^1 および Q^2 は、

各々、または、共に、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル基もしくはハロゲン化 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル基を指し、

または、一緒になって、 $C_2 \sim C_6$ アルキレン基または $C_6 \sim C_8$ シクロアルキレン基を形成する)

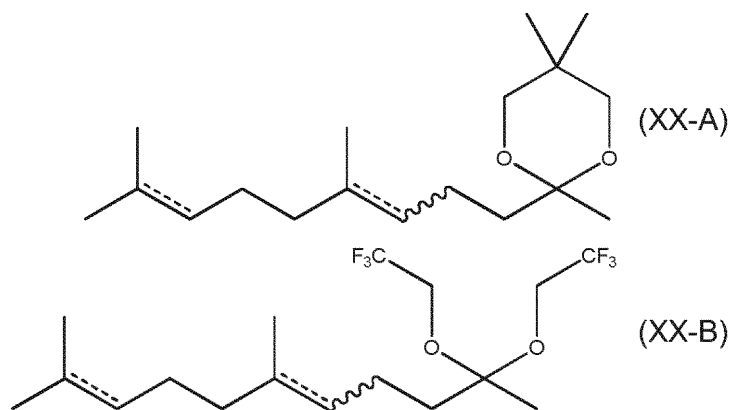
を含む組成物。

【請求項 16】

式 (XX - A) または (XX - B)

40

【化 1 2】



10

(式中、上記式中の点線を伴う二重結合

【化 1 3】

(=====)

は、炭素 - 炭素単結合または炭素 - 炭素二重結合のいずれかを表し；および
波線は、隣接する炭素単結合（

20

【化 1 4】

=====

が

【化 1 5】

=====

30

を表す) または隣接する炭素 - 炭素二重結合 (

【化 1 6】

=====

が

【化 1 7】

=====

40

を表す) と結合して、前記炭素 - 炭素二重結合を前記 Z 配置または前記 E 配置のいずれかで有する、炭素 - 炭素結合を表す) のケタール。

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【0001】

[技術分野]

本発明は、(6R, 10R) - 6, 10, 14 - トリメチル - ペンタデカン - 2 - オン
およびその反応生成物に係る分野に関する。

【0002】

50

[発明の背景]

(6 R , 1 0 R) - 6 , 1 0 , 1 4 - トリメチルペンタデカン - 2 - オンは、特に (R , R) - イソフィトール [= (3 R S , 7 R , 1 1 R) - 3 , 7 , 1 1 , 1 5 - テトラメチルヘキサデカ - 1 - エン - 3 - オール]、(R , R) - フィトールおよびトコフェロールの合成に係る重要な中間体である。

【 0 0 0 3 】

イソフィトール、フィトールおよびトコフェロールはキラル物質であり、後者の2つは「すべてR」立体異性体形態で自然に産するものである。フィトールは、2つの立体中心と、これに加えて、E / Z - 立体異性体をもたらず三置換炭素 - 炭素二重結合を有し、一方で、イソフィトールおよびトコフェロールは3つの立体中心を有する。従って、複数の異性体が存在する。

10

【 0 0 0 4 】

(2 R , 4 ' R , 8 ' R) - トコフェロール、特に (2 R , 4 ' R , 8 ' R) - - トコフェロールといったトコフェロールの天然の立体異性体は最も高い生理活性 (生物作用能) を有することが示されている。

【 0 0 0 5 】

しかしながら、(2 R , 4 ' R , 8 ' R) - トコフェロールおよび (R , R) - フィトールの天然資源はきわめて限られているため、(2 R , 4 ' R , 8 ' R) - トコフェロールおよび (R , R) - イソフィトールおよび (6 R , 1 0 R) - 6 , 1 0 , 1 4 - トリメチルペンタデカン - 2 - オンの効率的な合成、工業規模での適用に有用であるこれらの生成物の出発材料に対する強い要求が市場に存在している。

20

【 0 0 0 6 】

さらに、例えば H . W e i s e r e t a l . i n J . N u t r . 1 9 9 6 , 1 2 6 (1 0) , 2 5 3 9 - 4 9 によって、一般的に、分子の環においてエーテル酸素原子に隣接して位置するキラル中心についてR配置 (すなわち 2 R 配置) を有するトコフェロールが、S配置を有する対応する異性体と比して高い生理活性 (生物作用能) を有することが示されているため、(2 R , 4 ' R , 8 ' R) - トコフェロール、特に (2 R , 4 ' R , 8 ' R) - - トコフェロールの効率的な工業規模での合成に対する強い要求が存在している。

【 図面の簡単な説明 】

30

【 0 0 0 7 】

【 図 1 】 図 1 は、(R) - 6 , 1 0 - ジメチルウンデカン - 2 - オン (R - I I) の合成に係る3つの異なる可能性が概略的に示されている。図 1 a) は、E 異性体 (E - I) および対応するZ 異性体 (Z - I) の不斉水素化を示す。図 1 b) は、異性体 (E 異性体 (E - I)) (所望される異性体) 唯一種のための不斉水素化を示す。図 1 c) は、異性体 (Z 異性体 (Z - I)) (所望される異性体) 唯一種のための不斉水素化を示す。図 1 は、

【 図 2 】 図 2 は、その後のステップ d) を示す。

【 図 3 】 図 3 は、その後のステップ e) および f) を示す。

【 図 4 】 図 4 は、(6 R , 1 0 R) - 6 , 1 0 , 1 4 - トリメチルペンタデカン - 2 - オンから、それぞれ、(R , R) - イソフィトール、(2 - a m b o) - - トコフェロール、および (2 R , 4 ' R , 8 ' R) - - トコフェロールへのその後のステップを示す。

40

【 図 5 】 図 5 は図 1 中のプロセスステップを示す。

【 図 6 】 図 6 は図 3 のプロセスステップを示す。

【 図 7 】 図 7 は、分取 H P L C 分離のクロマトグラムを示す。

【 0 0 0 8 】

[発明の概要]

従って、本発明により解決されるべき課題は、(6 R , 1 0 R) - 6 , 1 0 , 1 4 - トリメチルペンタデカン - 2 - オンの製造プロセスの提供である。

【 0 0 0 9 】

50

驚くべきことに、請求項 1 に記載のプロセスにより、この問題を解決可能であることが見出された。出発材料の異性体混合物、すなわち、(E) - 6, 10 - ジメチルウンデカ - 5 - エン - 2 - オンおよび (Z) - 6, 10 - ジメチルウンデカ - 5 - エン - 2 - オンの混合物、または、(E) - 6, 10 - ジメチルウンデカ - 5, 9 - ジエン - 2 - オンおよび (Z) - 6, 10 - ジメチルウンデカ - 5, 9 - ジエン - 2 - オンの混合物から、関心のある 1 種の特定の異性体を得ることが可能であることが示されている。

【0010】

本発明の好ましい実施形態により、シス/トランス - 異性化を用いることにより所望されない異性体の利用が可能となる。本発明の重要な要素の 1 つである不斉水素化を、不斉水素化されるケトンのケタール化、ならびに、特定の添加剤の使用により、質および速度

10

【0011】

本発明のプロセスにより、目標分子を異性体混合物から効率的に高い質で生産することが可能であり、工業規模での生産に対する使用が可能となる。本プロセスは、出発生成物の立体異性体混合物から効率的な方法で所望のキラル生成物が形成され、きわめて有利である。

【0012】

本発明のさらなる態様はさらなる独立請求項の主題である。特に好ましい実施形態が従属請求項の主題である。

【0013】

20

[発明の詳細な説明]

第 1 の態様において、本発明は、6, 10 - ジメチルウンデカ - 5 - エン - 2 - オンまたは 6, 10 - ジメチルウンデカ - 5, 9 - ジエン - 2 - オンからの多段合成において (6R, 10R) - 6, 10, 14 - トリメチルペンタデカン - 2 - オンを製造するプロセスに関し、以下のステップを含む。

a) (E) - 6, 10 - ジメチルウンデカ - 5 - エン - 2 - オンおよび (Z) - 6, 10 - ジメチルウンデカ - 5 - エン - 2 - オンの混合物、または、(E) - 6, 10 - ジメチルウンデカ - 5, 9 - ジエン - 2 - オンおよび (Z) - 6, 10 - ジメチルウンデカ - 5, 9 - ジエン - 2 - オンの混合物を提供するステップ、

b) 6, 10 - ジメチルウンデカ - 5 - エン - 2 - オンまたは 6, 10 - ジメチルウンデカ - 5, 9 - ジエン - 2 - オンの 1 種の異性体を、ステップ a) の混合物から分離するステップ、

30

c) キラルイリジウム錯体の存在下において分子水素を用いて不斉水素化を行い、(R) - 6, 10 - ジメチルウンデカン - 2 - オンを得るステップ、

d) (R) - 6, 10 - ジメチルウンデカン - 2 - オンを、(R, E) - 6, 10, 14 - トリメチルペンタデカ - 5 - エン - 2 - オンおよび (R, Z) - 6, 10, 14 - トリメチル - ペンタデカ - 5 - エン - 2 - オンの混合物に化学転換するステップ、

e) (R) - 6, 10, 14 - トリメチルペンタデカ - 5 - エン - 2 - オンの 1 種の異性体を、ステップ d) において得られた混合物から分離するステップ、

f) キラルイリジウム錯体の存在下において分子水素を用いて不斉水素化を行い、(6R, 10R) - 6, 10, 14 - トリメチルペンタデカン - 2 - オンを得るステップ。

40

ここで、ステップ a) ~ f) は、a、b、c、d、e、f の順番である。

【0014】

「相互に独立して」という用語は、本書面において、置換基、部分または基に係る文脈において、同じく示されている置換基、部分または基は、同一の分子内において、異なる意味で同時に存在することが可能であることを意味する。

【0015】

「C_x - y アルキル」基は、x ~ y 個の炭素原子を含むアルキル基であり、すなわち、例えば、C₁ - ₃ アルキル基は、1 ~ 3 個の炭素原子を含むアルキル基である。アルキル基は、直鎖または分岐鎖であることが可能である。例えば - CH(CH₃) - CH₂ - C

50

H₃ は、C₄ アルキル基とみなされる。

【0016】

「C_{x-y} アルキレン」基は、x ~ y 個の炭素原子を含むアルキレン基であり、すなわち、例えば C₂₋₆ アルキレン基は、2 ~ 6 個の炭素原子を含むアルキル基である。アルキレン基は、直鎖または分岐鎖であることが可能である。例えば基 - CH(CH₃) - CH₂ - は、C₃ アルキレン基とみなされる。

【0017】

「フェノールアルコール」は、本書面において、芳香族基に直接結合したヒドロキシル基を有するアルコールを意味する。

【0018】

「(R, R) - イソフィトール」という用語は、本書面において用いられるところ、(3RS, 7R, 11R) - 3, 7, 11, 15 - テトラメチルヘキサデカ - 1 - エン - 3 - オール) を意味する。

【0019】

「(R, R) - フィトール」という用語は、本書面において用いられるところ、(2E, 7R, 11R) - 3, 7, 11, 15 - テトラメチル - 2 - ヘキサデカン - 1 - オール) を意味する。

【0020】

ポリオールなどの「ポリ」で始まる物質名は、本書面において用いられるところ、形式上、1つの分子当たり、対応する官能基を2つ以上含有する物質を指す。

【0021】

「不斉中心」という用語は、本書面において用いられるところ、いずれか2つの基を交換させることにより立体異性体がもたらされるように基に含まれる原子である。立体異性体は、分子式が同一であると共に結合原子(構成単位)の配列が同一であるが、空間中において三次元方向における原子の配向が異なる異性分子である。

【0022】

不斉中心に係る配置は、RまたはSのいずれかであると定義される。R/Sの概念、および、立体化学における絶対配置の判定に係る規則は当業者に公知である。

【0023】

本書面において、炭素 - 炭素二重結合は、前記炭素 - 炭素二重結合に対する分子水素の付加によって不斉炭素中心が形成される場合においては、「プロキラル」と定義される。

【0024】

シス/トランス異性体は、二重結合について異なる配向を有する立体配置異性体である。本書面において、「シス」という用語は、「Z」と等しく用いられていると共に逆もまた同様であり、ならびに、「トランス」は「E」と等しく用いられていると共に逆もまた同様である。従って、例えば「シス/トランス異性化触媒」という用語は、用語「E/Z異性化触媒」と等しい。

【0025】

「シス/トランス異性化触媒」は、シス異性体(Z異性体)をシス/トランス異性体混合物(E/Z異性体混合物)に異性化させるか、または、トランス異性体(E異性体)をシス/トランス異性体(E/Z異性体混合物)に異性化させることが可能である触媒である。

【0026】

「E/Z」、「シス/トランス」および「R/S」という用語は、それぞれ、EおよびZの混合物、シスおよびトランスの混合物、ならびに、RおよびSの混合物を指す。

【0027】

数々の式中において符号または基に関して同一の標示が存在している場合、本書面においては、ある特定の式一つに関する文脈においてなされている前記基または符号の定義が、前記同一の標示を含む他の式についても適用される。

【0028】

10

20

30

40

50

本書面において、一重の点線はいずれも、置換基が分子の残りに結合する結合を表す。

【 0 0 2 9 】

不斉水素化の「アッセイ収率」は、本出願において、完全飽和ケトンまたはアルデヒドまたはケタールまたはアセタールの分子の数対、水素化に供される不飽和ケトンまたはアルデヒドまたはケタールまたはアセタールの分子の数のモル比である。

【 0 0 3 0 】

6, 10 - ジメチルウンデカ - 5 - エン - 2 - オンは、公知の物質であり、例えば、独
国特許第 1 1 9 3 4 9 0 号明細書に開示されているとあり、3, 7 - ジメチルオクタ - 1
- エン - 3 - オールおよび 2 - メトキシプロプ - 1 - エンから合成が可能である。3, 7
- ジメチルオクタ - 1 - エン - 3 - オールは、例えば、国際公開第 2 0 1 2 / 0 2 5 5 5
9 A 2 号パンフレットに開示の手法に従って合成が可能である。独国特許第 1 1 9 3 4
9 0 号明細書および国際公開第 2 0 1 2 / 0 2 5 5 5 9 A 2 号パンフレットの全内容は
、参照により本明細書において援用されている。

10

【 0 0 3 1 】

6, 10 - ジメチルウンデカ - 5 - エン - 2 - オンは、(E) - 6, 10 - ジメチルウ
ンデカ - 5 - エン - 2 - オンおよび (Z) - 6, 10 - ジメチルウンデカ - 5 - エン - 2
- オンの混合物である。

【 0 0 3 2 】

6, 10 - ジメチルウンデカ - 5, 9 - ジエン - 2 - オンは市販されており、例えば、
キャロル転移によりリナロールから合成が可能であり、(E) - 6, 10 - ジメチルウ
ンデカ - 5, 9 - ジエン - 2 - オンおよび (Z) - 6, 10 - ジメチルウンデカ - 5, 9 -
ジエン - 2 - オンの混合物である。

20

【 0 0 3 3 】

プロセスの第 1 のステップ (ステップ a) において、(E) - 6, 10 - ジメチルウ
ンデカ - 5 - エン - 2 - オンおよび (Z) - 6, 10 - ジメチルウンデカ - 5 - エン - 2 -
オンの混合物または (E) - 6, 10 - ジメチルウンデカ - 5, 9 - ジエン - 2 - オンお
よび (Z) - 6, 10 - ジメチルウンデカ - 5, 9 - ジエン - 2 - オンの混合物が得られ
る。

【 0 0 3 4 】

[分離]

ステップ b) および e) は、それぞれ、6, 10 - ジメチルウンデカ - 5 - エン - 2 -
オンまたは 6, 10 - ジメチルウンデカ - 5, 9 - ジエン - 2 - オンの異性体の 1 種をス
テップ a) の混合物から分離するステップ、および、(R) - 6, 10, 14 - トリメチ
ルペンタデカ - 5 - エン - 2 - オンの異性体の 1 種をステップ d) において得られる混
合物から分離するステップに関する。

30

【 0 0 3 5 】

ステップ b) および / または e) におけるこの異性体の分離は、異なる方法で行うこと
が可能である。第 1 の可能性は、クロマトグラフィによる分離である。さらなる好ましい
分離法は、蒸留により行われるステップ b) および / または e) における異性体の分離で
ある。分離は、異性体は異なる沸点を有するという事実により可能である。異性体の熱劣
化を最小とするために、減圧下において、かつ、蒸留カラムにより蒸留を行うことが提言
される。

40

【 0 0 3 6 】

分離される異性体は異なる沸点を有する (表 1 を参照のこと) ため、異性体は蒸留によ
り分離が可能である。特定の蒸留技術および器具を用いることにより、沸点の高い異性体
または沸点の低い異性体を分離することが可能である。

【 0 0 3 7 】

【表 1】

物質	沸点
(E)-6,10-ジメチルウンデカ-5-エン-2-オン	5 mbarで112°C
(Z)-6,10-ジメチルウンデカ-5-エン-2-オン	5 mbarで109°C
(E)-6,10-ジメチルウンデカ-5,9-ジエン-2-オン	0.5 mbarで78°C
(Z)-6,10-ジメチルウンデカ-5,9-ジエン-2-オン	0.5 mbarで75°C
(R,E)-6,10,14-トリメチルペンタデカ-5-エン-2-オン	2 mbarで122°C
(R,Z)-6,10,14-トリメチルペンタデカ-5-エン-2-オン	2 mbarで119°C

表1.異性体の沸点。

【0038】

好ましい実施形態において、蒸留は、シス/トランス異性化触媒の存在下において行われる。

【0039】

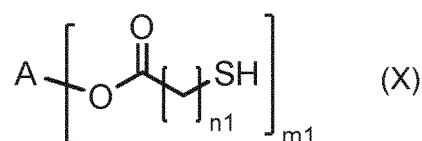
[シス/トランス異性化]

シス/トランス異性化触媒は、炭素-炭素二重結合を異性化させる触媒である。本発明の目的について、5位および9位における二重結合のシス/トランス異性化を触媒する前記シス/トランス異性化は、特に一酸化窒素(NO)または有機硫黄化合物、特にポリチオールであることが見出された。

【0040】

式(X)のポリチオールまたは芳香族ポリチオールが、シス/トランス異性化触媒として特に好適である。

【化1】



(式中、n1は1~4の整数、特に2を表し、
m1は、2~8の整数、特に3または4、好ましくは4を表し、
ならびに、Aは、28g/mol~400g/mol、特に90~150g/molの
分子量のm1価の脂肪族炭化水素基を表す)

【0041】

ペンタエリスリトールテトラ(メルカプトアセテート)、トリメチロールプロパントリス(メルカプトアセテート)、グリコールジメルカプトアセテート、ペンタエリスリトールテトラ-(3-メルカプトプロピオネート)、トリメチロールプロパントリ-(3-メルカプトプロピオネート)(=2-エチル-2-((3-メルカプトプロパノイル)オキシ)メチル)プロパン-1,3-ジイルビス(3-メルカプトプロパノエート)およびグリコールジ(3-メルカプトプロピオネート)といったポリチオールが、高度に好ましい式(X)のポリチオールであるとして示されており、上記のポリチオールの全てにおける好ましいポリチオールである。

【0042】

芳香族ポリチオールとして特に好ましいものは、4,4'-ジメルカプトビフェニルま

10

20

30

40

50

たは 4, 4' - チオジベンゼンチオールである。

【 0 0 4 3 】

シス/トランス異性化触媒としての式 (X) のポリチオールの使用は、ポリチオールは一般にきわめて低い蒸気圧 (すなわち高い沸点) を有し、例えば低沸点異性体を蒸留している最中といった、高い温度での使用が可能であるために、きわめて有利である。さらに、ポリチオールは分子量当たりのチオール官能基が高密度であり、これは、添加されるべき触媒が少量でよいためにきわめて有利である。

【 0 0 4 4 】

シス/トランス異性化触媒としてのポリチオールの使用は、かなり速い異性化が可能であるためにきわめて有利である。

10

【 0 0 4 5 】

一酸化窒素 (NO) はガスであり、単独で、または、ガス混合物の形態、特に少なくとも 1 種の不活性ガス、特に窒素との組み合わせで異性化対称であるケトンまたはケタールに導入されることが可能である。ガス混合物が用いられる場合、ガス混合物中の一酸化窒素の量は、ガス混合物の重量を基準として、 1 ~ 99 %、特に 5 ~ 95 % の範囲内であることが好ましい。特に、腐食および毒性の観点から、ガス混合物中の一酸化窒素の量は、ガス混合物の 10 ~ 60 重量 % の範囲内であることが好ましい。

【 0 0 4 6 】

シス/トランス異性化触媒としての一酸化窒素の使用は、異性化対称であるケトンまたはケタールから異性化触媒をきわめて容易に除去可能である点できわめて有利である。

20

【 0 0 4 7 】

一酸化窒素は、大気圧または 1 MPa 以下の超過圧力でケトンまたはケタールに導入されることが好ましい。超過圧力は、 10 ~ 300 kPa であることが好ましい。

【 0 0 4 8 】

一酸化窒素 (NO) または一酸化窒素 (NO) と他のガスとの混合物は、チューブによって、異性化対称であるケトンまたはケタール中に通気させることにより継続的になされることが好ましい。

【 0 0 4 9 】

シス/トランス異性化を利用することで、純粋なシスまたはトランス異性体または異性体のいずれかの混合物を転換して、シスおよびトランス異性体の熱力学的に平衡な混合物を得ることが可能となる。全体として、これにより、好ましくない異性体 (残存異性体) の所望される異性体への蒸留および転換 (異性化) によって、所望される異性体の分離が可能となる。

30

【 0 0 5 0 】

蒸留は、所望の異性体が連続的に再形成され、蒸留により分離可能であるよう、シス/トランス異性化触媒の存在下 (ワンポット異性化またはインサイチュ異性化) で行われることが可能である。

【 0 0 5 1 】

さらに、シス/トランス異性化は、シス/トランス異性化触媒が蒸留の残存物に加えられる分離容器で行うことが可能である。それ故、残存する異性体がシス/トランス異性化触媒によって異性化され、その後、ステップ a) および d) のそれぞれにおいてもたらされた異性体の対応する混合物に加えられる。

40

【 0 0 5 2 】

ステップ b) および / または e) においてシス/トランス異性化を用いることで所望の異性体について高い収率が達成される。好ましい事例においては、基本的にすべての所望されない異性体の所望される異性体への全異性化を達成することが可能である。

【 0 0 5 3 】

好ましくは、異性化触媒が一酸化窒素ではない場合においては特に、より好ましくは異性化触媒としてポリチオールが用いられる場合に、異性化は、 20 を超える温度、特に 20 と所望される異性体の沸点との間、特に 50 と所望される異性体の沸点との間の

50

温度で行われる。異性化は雰囲気圧または減圧下で行われることが可能である。ワンポット異性化の場合、異性化は、減圧下にて行われることが好ましい。

【 0 0 5 4 】

一酸化窒素がシス／トランス異性化触媒である場合において特に、異性化は、雰囲気圧または超過圧力で行われる。

【 0 0 5 5 】

さらに、ポリチオールを伴う異性化においては、アミド、ピロリドン、スルホン、スルホキシド、イオン性液体、特に N, N - ジメチルホルムアミド (DMF) または N - メチル - 2 - ピロリドン (NMP)、スルホラン、ジメチルスルホキシド (DMSO) および 1 - ブチル - 3 - メチルイミダゾリウムブロミドなどの極性溶剤を添加することで、異性化効果が加速されることが分かっている。

10

【 0 0 5 6 】

従って、シス／トランス異性化プロセスは、特に、イオン性液体、特に 1 - ブチル - 3 - メチルイミダゾリウムブロミド、N, N - ジメチルホルムアミド (DMF)、N - メチル - 2 - ピロリドン (NMP)、スルホランおよびジメチルスルホキシド (DMSO) からなる群から選択される極性溶剤である極性溶剤の存在下で行われることが好ましい。

【 0 0 5 7 】

シス／トランス異性化プロセスは、特に、イオン性液体、特に 1 - ブチル - 3 - メチルイミダゾリウムブロミド、N, N - ジメチルホルムアミド (DMF)、N - メチル - 2 - ピロリドン (NMP) およびジメチルスルホキシド (DMSO) からなる群から選択される極性溶剤である極性溶剤の存在下で行われることがより好ましい。

20

【 0 0 5 8 】

シス／トランス異性化触媒の量は、(R) - 6, 10, 14 - トリメチルペンタデカ - 5 - エン - 2 - オンに対する 6, 10 - ジメチルウンデカ - 5 - エン - 2 - オンまたは 6, 10 - ジメチルウンデカ - 5, 9 - ジエン - 2 - オンのそれぞれの異性体の量に関連して、1 ~ 20 重量%であることが好ましい。

【 0 0 5 9 】

[ケタール形成]

さらなる実施形態においては、ステップ c) に先立って、ステップ c₀) が行われる。

c₀) ステップ b) において分離された 6, 10 - ジメチルウンデカ - 5 - エン - 2 - オンまたは 6, 10 - ジメチルウンデカ - 5, 9 - ジエン - 2 - オンの異性体のケタールを形成するステップ。

30

【 0 0 6 0 】

それ故、ステップ c) においては、6, 10 - ジメチルウンデカ - 5 - エン - 2 - オンまたは 6, 10 - ジメチルウンデカ - 5, 9 - ジエン - 2 - オンのケタールが不斉水素化され、不斉水素化の後に、水素化ケタールがケトンに加水分解され、(R) - 6, 10 - ジメチルウンデカン - 2 - オンが得られる。

【 0 0 6 1 】

さらなる実施形態においては、ステップ f) に先立って、ステップ f₀) が行われる。

f₀) ステップ e) において分離した (R) - 6, 10, 14 - トリメチルペンタデカ - 5 - エン - 2 - オンの異性体のケタールを形成するステップ。

40

【 0 0 6 2 】

それ故、ステップ f) においては、(R) - 6, 10, 14 - トリメチルペンタデカ - 5 - エン - 2 - オンのケタールが不斉水素化され、不斉水素化の後に、水素化ケタールがケトンに加水分解され、(6R, 10R) - 6, 10, 14 - トリメチルペンタデカン - 2 - オンが得られる。

【 0 0 6 3 】

ケトンからのケタールの形成自体は当業者に公知である。

【 0 0 6 4 】

不飽和ケトンのケタールは、好ましくは、上記の不飽和ケトンおよびアルコールから形

50

成可能である。

【0065】

ケタールに対する代替的な合成経路が存在することは当業者に公知である。原理上は、ケタールは、ケトンをおルト - エステルで処理することにより、または、例えば *Perio et al.*, *Tetrahedron Letters* 1997, 38(45), 7867-7870、または、*Lorette and Howard, J. Org. Chem.* 1960, 521-525 (この両方の全内容は、参照により本明細書において援用されている) に開示されているものなどのトランス - ケタール化により、形成されることも可能である。

【0066】

好ましくは、ケタールは、上記の不飽和ケトンおよびアルコールから形成される。

【0067】

アルコールは、1つまたは複数のヒドロキシル基を含んでいることが可能である。アルコールは、フェノールアルコールまたは脂肪族または脂環式アルコールであり得る。好ましくは、アルコールは、1つまたは2つのヒドロキシル基を有する。

【0068】

アルコールが1つのヒドロキシル基を有する場合、アルコールは、1~12個の炭素原子を有するアルコールであることが好ましい。特に、1つのヒドロキシル基を有するアルコールは、メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、1-ブタノール、2-メチル-1-プロパノール、2-ブタノール、ペンタン-1-オール、3-メチルブタン-1-オール、2-メチルブタン-1-オール、2,2-ジメチルプロパン-1-オール、ペンタン-3-オール、ペンタン-2-オール、3-メチルブタン-2-オール、2-メチルブタン-2-オール、ヘキサン-1-オール、ヘキサン-2-オール、ヘキサン-3-オール、2-メチル-1-ペンタノール、3-メチル-1-ペンタノール、4-メチル-1-ペンタノール、3-メチル-2-ペンタノール、4-メチル-2-ペンタノール、2-メチル-3-ペンタノール、2,2-ジメチル-1-ブタノール、2,3-ジメチル-1-ブタノール、3,3-ジメチル-1-ブタノール、3,3-ジメチル-2-ブタノール、2-エチル-1-ブタノール、ならびに、ヘプタノール、オクタノールおよびハロゲン化 $C_1 \sim C_8$ アルキルアルコールのすべての構造異性体、特に2,2,2-トリフルオロエタノールからなる群から選択される。第1級または第2級アルコールが特に好適である。好ましくは、第1級アルコールは、1つのヒドロキシル基を有するアルコールとして用いられる。特に、メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、1-ブタノール、2-ブタノールまたは2,2,2-トリフルオロエタノール、好ましくはメタノール、エタノール、1-プロパノール、1-ブタノールまたは2,2,2-トリフルオロエタノールが、1つのヒドロキシル基を有するアルコールとして用いられる。

【0069】

他の実施形態において、アルコールは、ジオールであり、従って、2つのヒドロキシル基を有する。好ましくは、ジオールは、エタン-1,2-ジオール、プロパン-1,2-ジオール、プロパン-1,3-ジオール、ブタン-1,4-ジオール、ブタン-1,3-ジオール、ブタン-1,2-ジオール、ブタン-2,3-ジオール、2-メチルプロパン-1,2-ジオール、2,2-ジメチルプロパン-1,3-ジオール、1,2-ジメチルプロパン-1,3-ジオール、ベンゼン-1,2-ジオールおよびシクロヘキサン-1,2-ジオールからなる群から選択される。2種のシクロヘキサン-1,2-ジオールのうち、好ましい立体異性体は、シン-シクロヘキサン-1,2-ジオール (= シス-シクロヘキサン-1,2-ジオール) である。

【0070】

2つのヒドロキシル基は、一実施形態において、2個の隣接する炭素原子に結合しており、従って、これらのジオールはビシナルジオールである。ビシナルジオールはケタール中において5員環を形成する。

10

20

30

40

50

【 0 0 7 1 】

エタン - 1 , 2 - ジオール、プロパン - 1 , 2 - ジオール、ブタン - 1 , 2 - ジオール、ブタン - 2 , 3 - ジオール、2 - メチルプロパン - 1 , 2 - ジオール、ベンゼン - 1 , 2 - ジオールおよびシクロヘキサン - 1 , 2 - ジオール、特にエタン - 1 , 2 - ジオールからなる群から選択されるビスナルジオールが特に好適である。

【 0 0 7 2 】

他の特に好適なジオールは、ヒドロキシル基が3個の炭素原子により分離しているものであり、および、従って、ケタール中においてきわめて安定な6員環を形成する。この種の特に好適なジオールは、プロパン - 1 , 3 - ジオール、ブタン - 1 , 3 - ジオール、2 - メチルプロパン - 1 , 3 - ジオール、2 - メチルブタン - 1 , 3 - ジオール、2 , 2 - ジメチルプロパン - 1 , 3 - ジオール、1 , 2 - ジメチルプロパン - 1 , 3 - ジオール、3 - メチルペンタン - 2 , 4 - ジオールおよび2 - (ヒドロキシメチル) - シクロヘキサノールである。

【 0 0 7 3 】

好ましくは、第1級アルコールがジオールとして用いられる。

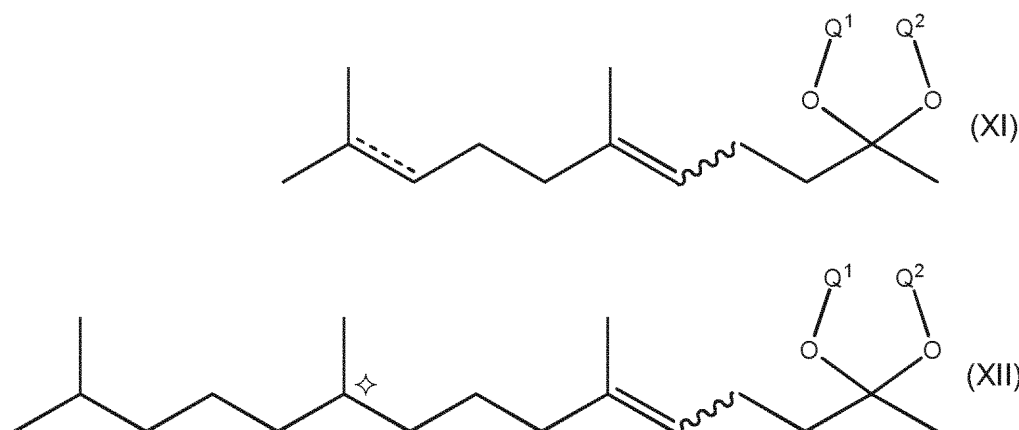
【 0 0 7 4 】

ケタール形成に用いられる反応条件および化学量論は当業者に公知である。

【 0 0 7 5 】

好ましいケタールは、式 (X I) または (X I I) を有する。

【 化 2 】



(式中、波線は、隣接する炭素 - 炭素二重結合に結合して、前記炭素 - 炭素二重結合を Z 配置または E 配置のいずれかで有する、炭素 - 炭素結合を表し、および、式中における点線を伴う二重結合

【 化 3 】



は、炭素 - 炭素単結合または炭素 - 炭素二重結合のいずれかを表し、および、

【 化 4 】



は不斉中心を表し、

ならびに、式中、

Q^1 および Q^2 は、

各々、もしくは、共に、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル基もしくはハロゲン化 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル基を指し、

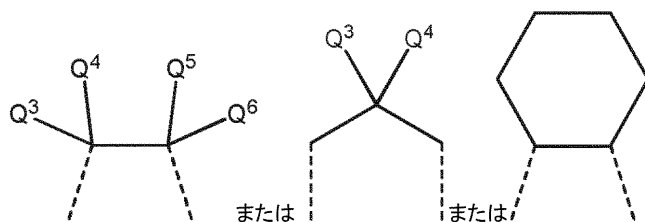
または、一緒になって、 $C_2 \sim C_6$ アルキレン基もしくは $C_6 \sim C_8$ シクロアルキレン基を形成する。

Q^1 および Q^2 は、特に、

直鎖 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル基もしくはフッ素化直鎖 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル基のいずれか、好ましくは直鎖 $C_1 \sim C_4$ アルキル基もしくは $-CH_2CF_3$ 基

または、 Q^3 、 Q^4 、 Q^5 および Q^6 が、相互に独立して、水素原子もしくはメチルもしくはエチル基である、式

【化 5】



の基を指す。)

【0076】

特に、 Q^1 および Q^2 は共に、フッ素化直鎖 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル基、好ましくは直鎖 $C_1 \sim C_4$ アルキル基または $-CH_2CF_3$ 基を指すか、または、一緒になって、アルキレン基 $CH_2 - C(CH_3)_2 - CH_2$ を形成する。

【0077】

それ故、不斉水素化される好ましいケタールは、(E) - 2 - (4, 8 - ジメチルノナ - 3, 7 - ジエン - 1 - イル) - 2, 5, 5 - トリメチル - 1, 3 - ジオキサン、(E) - 2 - (4, 8 - ジメチルノン - 3 - エン - 1 - イル) - 2, 5, 5 - トリメチル - 1, 3 - ジオキサン、(E) - 2, 6 - ジメチル - 10, 10 - ビス(2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ)ウンデカ - 2, 6 - ジエン、(E) - 6, 10 - ジメチル - 2, 2 - ビス(2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ)ウンデカ - 5 - エン、(Z) - 2 - (4, 8 - ジメチルノナ - 3, 7 - ジエン - 1 - イル) - 2, 5, 5 - トリメチル - 1, 3 - ジオキサン、(Z) - 2 - (4, 8 - ジメチルノン - 3 - エン - 1 - イル) - 2, 5, 5 - トリメチル - 1, 3 - ジオキサン、(Z) - 2, 6 - ジメチル - 10, 10 - ビス(2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ)ウンデカ - 2, 6 - ジエン、(Z) - 6, 10 - ジメチル - 2, 2 - ビス(2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ)ウンデカ - 5 - エン; (E) - 2, 5, 5 - トリメチル - 2 - (4, 8, 12 - トリメチルトリデカ - 3 - エン - 1 - イル) - 1, 3 - ジオキサン、(E) - 6, 10, 14 - トリメチル - 2, 2 - ビス(2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ)ペンタデカ - 5 - エン、(Z) - 2, 5, 5 - トリメチル - 2 - (4, 8, 12 - トリメチルトリデカ - 3 - エン - 1 - イル) - 1, 3 - ジオキサン、および (Z) - 6, 10, 14 - トリメチル - 2, 2 - ビス(2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ)ペンタデカ - 5 - エン; (R, E) - 2, 5, 5 - トリメチル - 2 - (4, 8, 12 - トリメチルトリデカ - 3 - エン - 1 - イル) - 1, 3 - ジオキサン、(R, E) - 6, 10, 14 - トリメチル - 2, 2 - ビス(2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ)ペンタデカ - 5 - エン; (R, Z) - 2, 5, 5 - トリメチル - 2 - (4, 8, 12 - トリメチルトリデカ - 3 - エン - 1 - イル) - 1, 3 - ジオキサンおよび (R, Z) - 6, 10, 14 - トリメチル - 2, 2 - ビス(2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ)ペンタデカ

- 5 - エンからなる群から選択される。

【0078】

水素化されたケタールの対応するケトンへの加水分解は当業者に公知である。形成されたケトンの酸および単離による、特に抽出による加水分解は特に好適である。

【0079】

[不斉水素化]

ステップc)およびf)は、キラルイリジウム錯体の存在下における、分子水素による不斉水素化を含む。

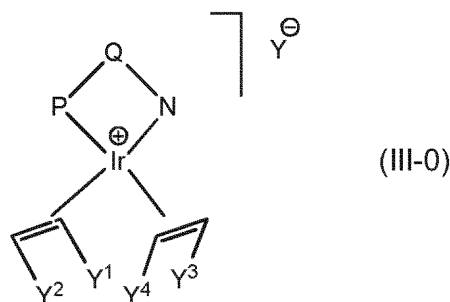
【0080】

キラルイリジウム錯体は、中心イリジウム原子に配位された有機リガンドを有する化合物である。キラルイリジウム錯体のキラリティーは、リガンドのキラリティー、または、リガンドの空間的配置のいずれかによるものである。このキラリティーのコンセプトは錯体化学から周知である。リガンドは単座または多座であることが可能である。好ましくは、イリジウム中心原子に結合しているリガンドはキレート化リガンドである。本発明に関しては、特に、不斉中心を備える有機リガンドを有するキラルイリジウム錯体がきわめて好適であることが示されている。

【0081】

キラルイリジウム錯体は配位原子としてNおよびPを有するキレート化有機リガンド、2つのオレフィンまたは2つの炭素-炭素二重結合を有するジエンのいずれかに結合していることが好ましく、それ故、キラルイリジウム錯体は以下の式(III-0)を有することが好ましい。

【化6】



(式中、

P-Q-Nは、不斉中心を含むか、または、面性もしくは軸キラリティーを有し、かつ、前記錯体のイリジウム中心に対する結合部位として窒素およびリン原子を有するキレート化有機リガンドを指し、

Y¹、Y²、Y³およびY⁴は、相互に独立して、水素原子、C₁~C₁₂アルキル、C₅~C₁₀-シクロアルキルもしくは芳香族基であり；または、これらの少なくとも2つが一緒になって、少なくとも2個の炭素原子を有する少なくとも2価の架橋された基を形成し；ただし、Y¹、Y²、Y³およびY⁴のすべてが水素原子とされることはなく；ならびに

【化7】



は、アニオンであり、特に、ハライド、PF₆⁻、SbF₆⁻、テトラ(3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)ホウ酸イオン(BArF⁻)、BF₄⁻、過フッ素化スルホン酸イオン、好ましくはF₃C-SO₃⁻またはF₉C₄-SO₃⁻；ClO₄⁻、Al(OC₆F₅)₄⁻、Al(OC(CF₃)₃)₄⁻、N(SO₂CF₃)₂⁻、N

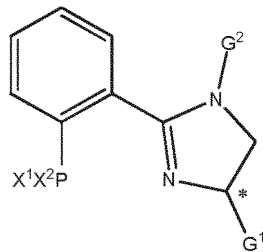
($\text{SO}_2\text{C}_4\text{F}_9$)₂ および $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_4$ からなる群から選択される)
【0082】

窒素とリン原子とは、リガンド P - Q - N の化学式において、2 ~ 5 個、好ましくは 3 個の原子によって分離されていることが好ましい。

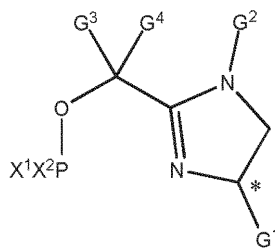
【0083】

キレート化有機リガンド P - Q - N は、式 (III-N1)、(III-N2)、(III-N3)、(III-N4)、(III-N5)、(III-N6)、(III-N7)、(III-N8) および (III-N9) から選択されることが好ましい。

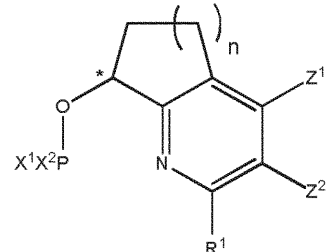
【化 8】



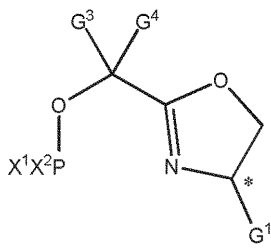
(III-N1)



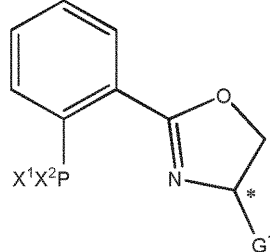
(III-N2)



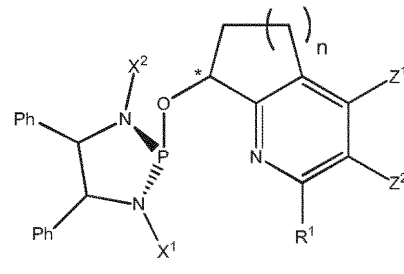
(III-N3)



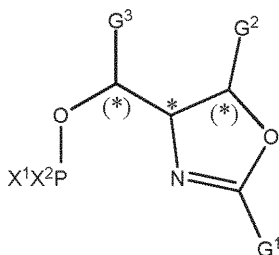
(III-N4)



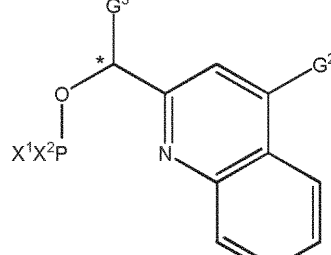
(III-N5)



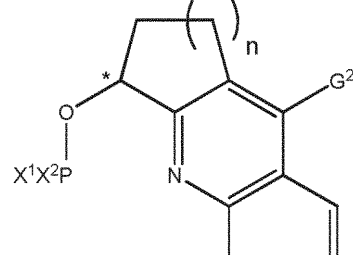
(III-N6)



(III-N7)



(III-N8)



(III-N9)

(式中、G¹ は、C₁ ~ C₄ アルキル、C₅ ~ ₇ - シクロアルキル、アダマンチル、フェニル (1 ~ 3 個の C₁ ~ ₅ アルキル、C₁ ~ ₄ アルコキシ、C₁ ~ ₄ - パーフフルオロアルキル基および / または 1 ~ 5 個のハロゲン原子により任意選択により置換されている)、ベンジル、1 - ナフチル、2 - ナフチル、2 - フリル基のいずれかを表し、

G²、G³ および G⁴ は、相互に独立して、水素原子または C₁ ~ C₄ アルキル、C₅ ~ ₇ - シクロアルキル、アダマンチル、フェニル (1 ~ 3 個の C₁ ~ ₅ -、C₁ ~ ₄ アルコキシ、C₁ ~ ₄ - パーフフルオロアルキル基および / または 1 ~ 5 個のハロゲン原子で任意選択により置換されている)、ベンジル、1 - ナフチル、2 - ナフチル、2 - フリル基

10

20

30

40

50

を表し、

X^1 および X^2 は、相互に独立して、水素原子、 C_{1-4} アルキル、 C_{5-7} - シクロアルキル、アダマンチル、フェニル (1 ~ 3 個の C_{1-5} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} - パーフルオロアルキル基および / または 1 ~ 5 個のハロゲン原子により任意選択により置換されている)、ベンジル、1 - ナフチル、2 - ナフチル、2 - フリルまたはフェロセニルであり、

Ph はフェニルを指し、

n は、1 または 2 または 3、好ましくは 1 または 2 であり、

および R^1 、 Z^1 および Z^2 は、式 (I I I) について以下に定義されているとおりである)

10

【 0 0 8 4 】

Y^1 および Y^2 および / または Y^3 および Y^4 が、式 $Y^1 - = - Y^2$ および / または式 $Y^3 - = - Y^4$ のオレフィンを形成する場合、このオレフィンまたはこれらのオレフィンは、エテン、プロプ - 1 - エン、2 - メチルプロプ - 1 - エン、2 - メチル - ブタ - 2 - エン、2, 3 - ジメチルブタ - 2 - エン、(Z) - シクロオクテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロペンテンおよびノルボルネンからなる群から選択されることが好ましい。

【 0 0 8 5 】

Y^1 、 Y^2 、 Y^3 および Y^4 がジエンを形成する場合、環式 (環中に二重結合) または非環式 (環以外に二重結合) のいずれかである。

20

【 0 0 8 6 】

ジエンの 2 つの炭素 - 炭素二重結合は、2 つの炭素結合によって結合されていることが好ましく、すなわち、ジエンは、下位構造 $C = C - C - C - C = C$ を含むことが好ましい。

【 0 0 8 7 】

好ましい非環式ジエンの例は、ヘキサ - 1, 5 - ジエン、ヘプタ - 1, 5 - ジエン、オクタ - 1, 5 - ジエン、オクタ - 2, 6 - ジエン、2, 4 - ジアルキル - 2, 7 - オクタジエン、3, 6 - ジアルキルオクタ - 2, 6 - ジエン、1, 2 - ジビニルシクロヘキサンおよび 1, 3 - ブタジエンである。

【 0 0 8 8 】

30

環式ジエンに対する例は、シクロオクタ - 1, 5 - ジエン、シクロヘキサ - 1, 4 - ジエン、シクロヘキサ - 1, 3 - ジエン、3, 4, 7, 8 - テトラアルキルシクロオクタ - 1, 5 - ジエン、3, 4, 7 - トリアルキルシクロオクタ - 1, 5 - ジエン、3, 4 - ジアルキルシクロオクタ - 1, 5 - ジエン、3, 7 - ジアルキルシクロオクタ - 1, 5 - ジエン、3, 8 - ジアルキルシクロオクタ - 1, 5 - ジエン、3 - アルキルシクロオクタ - 1, 5 - ジエン; ノルボルナジエン、1 - アルキル - ノルボルナジエン、2 - アルキルノルボルナジエン、7 - アルキルノルボルナジエン、ジシクロペンタジエン、シクロペンタジエンおよび (1 s, 4 s) - ビシクロ [2 . 2 . 2] オクタ - 2, 5 - ジエンである。

【 0 0 8 9 】

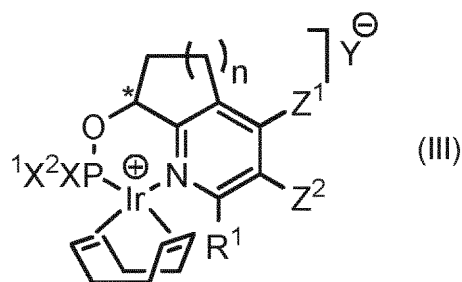
40

好ましいジエンはシクロオクタ - 1, 5 - ジエンである。

【 0 0 9 0 】

キラルイリジウム錯体の高度に好ましいクラスは、式 (I I I) のキラルイリジウム錯体である。

【化 9】



10

(式中、

n は、1 または 2 または 3、好ましくは 1 または 2 であり、

X¹ および X² は、相互に独立して、水素原子、C₁ ~ C₄ アルキル、C₅ ~ C₇ - シクロアルキル、アダマンチル、フェニル (1 ~ 3 個の C₁ ~ C₅ -、C₁ ~ C₄ アルコキシ、C₁ ~ C₄ - パーフフルオロアルキル基および / または 1 ~ 5 個のハロゲン原子で任意選択により置換されている)、ベンジル、1 - ナフチル、2 - ナフチル、2 - フリルまたはフェロセニルであり、

Z¹ および Z² は、相互に独立して、水素原子、C₁ ~ C₅ アルキルまたは C₁ ~ C₅ アルコキシ基であり、

20

または、Z¹ および Z² は、一緒になって、5 ~ 6 員環を形成する架橋基を指し、

【化 10】

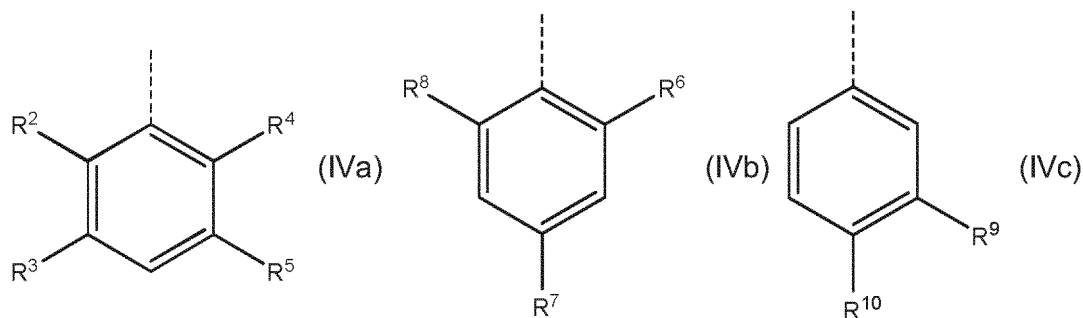


は、アニオンであり、特に、ハライド、PF₆⁻、SbF₆⁻、テトラ (3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル) ホウ酸イオン (BARF⁻)、BF₄⁻、過フッ素化スルホン酸イオン、好ましくは F₃C - SO₃⁻ または F₉C₄ - SO₃⁻; ClO₄⁻、Al (OC₆F₅)₄⁻、Al (OC (CF₃)₃)₄⁻、N (SO₂CF₃)₂⁻、N (SO₂C₄F₉)₂⁻ および B (C₆F₅)₄⁻ からなる群から選択され、

30

R¹ は、フェニルもしくは o - トリルもしくは m - トリルもしくは p - トリル、または、式 (IVa) もしくは (IVb) もしくは (IVc) の基のいずれかを表し、

【化 11】



40

(式中、R² および R³ は、共に H もしくは C₁ ~ C₄ アルキル基もしくはハロゲン化 C₁ ~ C₄ アルキル基を表すか、または、ハロゲン原子もしくは C₁ ~ C₄ アルキル基もしくは C₁ ~ C₄ アルコキシ基により任意選択により置換されている 6 員脂環式もしく

50

は芳香族環を一緒になって形成する二価の基を表し、

R^4 および R^5 は、共に H もしくは $C_1 \sim C_4$ アルキル基もしくはハロゲン化 $C_1 \sim C_4$ アルキル基、または、ハロゲン原子もしくは $C_1 \sim C_4$ アルキル基もしくは $C_1 \sim C_4$ アルコキシ基により任意選択により置換されている 6 員脂環式もしくは芳香族環を一緒になって形成する二価の基を表し、

R^6 および R^7 および R^8 は、各々、 $C_1 \sim C_4$ アルキル基またはハロゲン化 $C_1 \sim C_4$ アルキル基を表し、

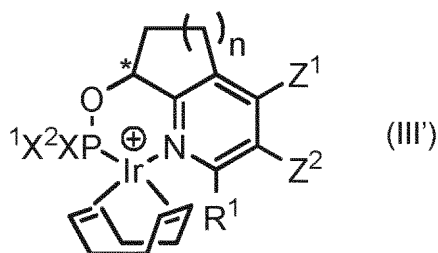
R^9 および R^{10} は、共に H もしくは $C_1 \sim C_4$ アルキル基もしくはハロゲン化 $C_1 \sim C_4$ アルキル基、または、ハロゲン原子もしくは $C_1 \sim C_4$ アルキル基もしくは $C_1 \sim C_4$ アルコキシ基により任意選択により置換されている 6 員脂環式もしくは芳香族環を一緒になって形成する二価の基を表す)

ならびに、* は、式 (III) の錯体の不斉中心を表す)

【0091】

式 (III) の錯体は天然に産するものであり、すなわち、この錯体は、既に定義されている式 (III') の錯体カチオンとアニオン Y とから構成される。

【化12】



【0092】

アニオンとカチオンとが解離し得ることは当業者に公知である。

【0093】

X^1 および / または X^2 は、好ましくは、水素原子、メチル、エチル、n - プロピル、イソ - プロピル、n - ブチル、イソ - ブチル、tert - ブチル、n - ペンチル、イソ - ペンチル、ネオペンチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、アダマンチル、フェニル、ベンジル、o - トリル、m - トリル、p - トリル、4 - メトキシフェニル、4 - トリフルオロメチルフェニル、3, 5 - ジ - tert - ブチルフェニル、3, 5 - ジメトキシフェニル、1 - ナフチル、ナフチル、2 - フリル、フェロセニル、または、1 ~ 5 個のハロゲン原子で置換されているフェニル基を表す。

【0094】

X^1 および / または X^2 が 1 ~ 5 個のハロゲン原子で置換されているフェニル基を表す場合、フッ素原子で置換されているフェニル基が特に有用であり、すなわち、 C_6H_4F 、 $C_6H_3F_2$ 、 $C_6H_2F_3$ 、 C_6HF_4 または C_6F_5 が特に有用である。

【0095】

X^1 および / または X^2 が 1 ~ 3 個の $C_1 \sim C_4$ アルキルで置換されているフェニル基を表す場合、メチル基で置換されているフェニル基が特に有用であり、特にオルト - トリルおよびパラ - トリルが特に有用である。

【0096】

X^1 および X^2 が共に同一の置換基を表すことが好ましい。

【0097】

X^1 および X^2 が共にフェニルまたはオルト - トリル基であることが最も好ましい。

【0098】

上記の R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 および R^{10} の定義において用いられている $C_1 \sim C_4$ アルキルまたはアルコキシ基は、第 1 級または第 2 級、好ましくは第 1 級アルキルまたはアルコキシ基であることが好ましい。

【 0 0 9 9 】

式 (I V a) の特に好適な置換基 R^1 は、9 - アントリルまたは1 - ナフチル基である。

【 0 1 0 0 】

式 (I V b) のさらに特に好適な置換基 R^1 は、メシチル基である。

【 0 1 0 1 】

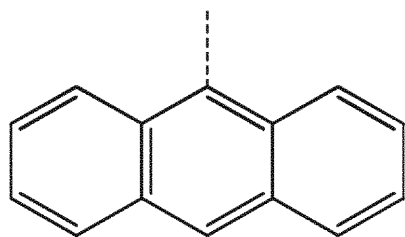
式 (I V c) のさらに特に好適な置換基 R^1 は、2 - ナフチル基である。

【 0 1 0 2 】

好ましくは、 R^1 は、フェニル (「Ph」と略記される) または式 (I V - 1) または (I V - 2) または (I V - 3)、特に (I V - 1) または (I V - 3) により表される

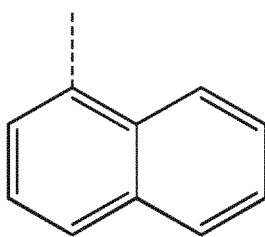
10

【 化 1 3 】



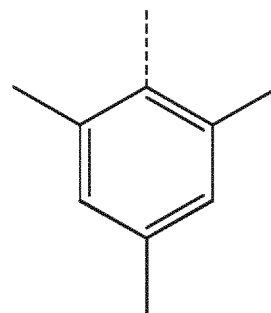
(IV-1)

「Anth」と略記される



(IV-2)

「1-Naphth」と略記される



(IV-3)

「Mes」と略記される

20

【 0 1 0 3 】

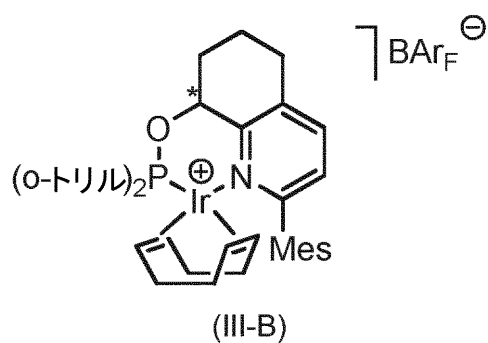
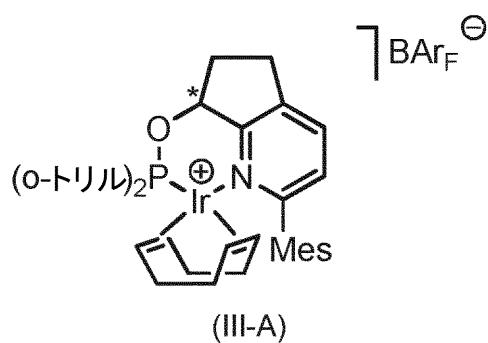
最も好ましい置換基 R^1 は、9 - アントリルまたはフェニルのいずれかであることが見出された。

【 0 1 0 4 】

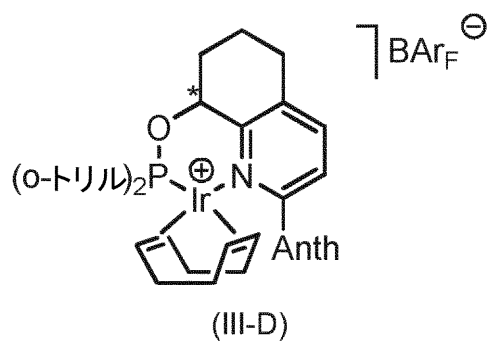
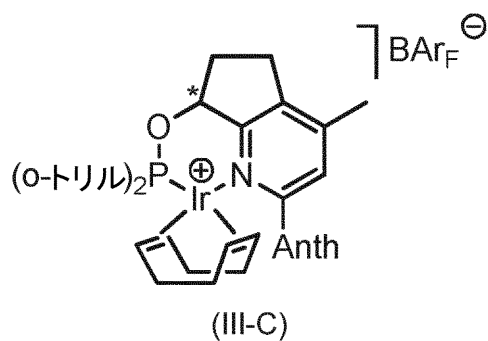
式 (I I I) の好ましいキラルイリジウム錯体は、式 (I I I - A)、(I I I - B)、(I I I - C)、(I I I - D)、(I I I - E) および (I I I - F) の錯体である。

30

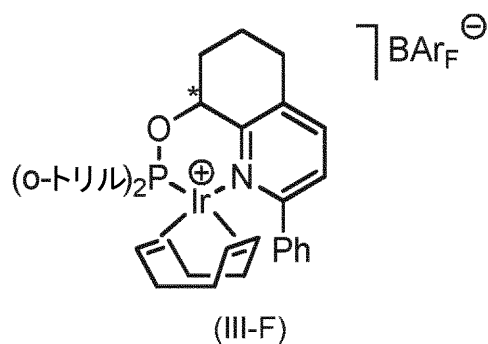
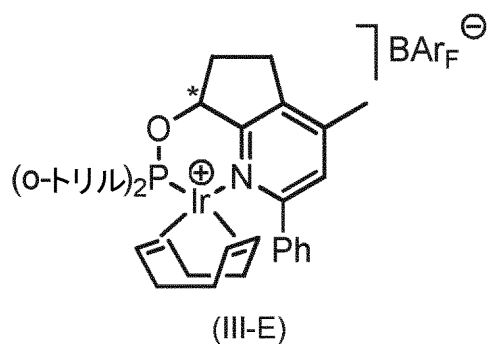
【化 1 4】



10



20



30

【0105】

式(III)のキラルイリジウム錯体としては、式(III-C)および(III-D)および(III-F)の錯体、特に式(III-C)または(III-F)の錯体が最も好ましい。

【0106】

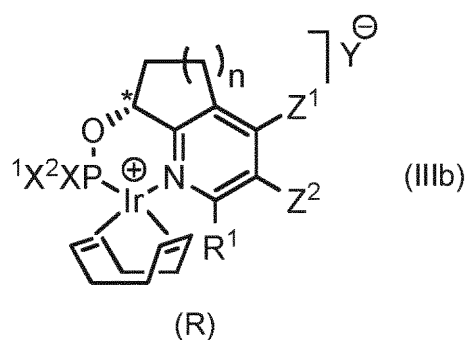
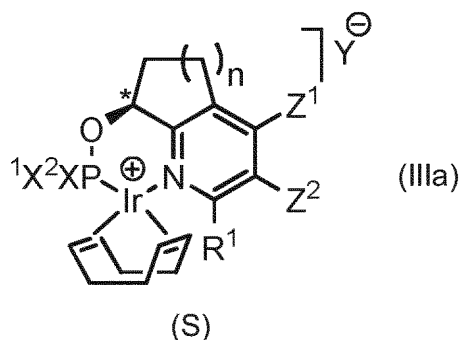
式(III)のキラルイリジウム錯体は、その全内容が参照により本明細書において援用されている、Chem. Sci., 2010, 1, 72-78に詳述されているとおり、合成可能である。

40

【0107】

式(III)のイリジウム錯体はキラルである。アスタリスクによって示されている前記キラル中心に係るキラリティーはSまたはRのいずれかであり、すなわち、式(III)のキラル錯体の2種のエナンチオマー(IIIa)および(IIIb)が存在している。

【化 15】



10

【0108】

式(III)の錯体のエナンチオマーの個々は、主に、ラセミ混合物からの錯化ステップの後に分離されることが可能である。しかしながら、Chem. Sci., 2010, 1, 72-78に開示されているとおり、式(III)の錯体の合成は、非ラセミキラルアルコールが関わる反応を含む。さらなる反応ステップにおいても錯体のキラリティーは変わらないことは公知であり、従って、その異性体純度(S : R比)は、前記アルコールの鏡像体純度によって決定される。前記対応するアルコールはそれぞれ、99%超、1%未満のR / S比で入手可能であるため、式(III)の錯体は、きわめて高い鏡像体純度、特にそれぞれ、99%超、1%未満のR / S比で入手可能である。

20

【0109】

キラルイリジウム錯体は、1種のエナンチオマーが過剰量で用いられることが好ましい。

【0110】

特に、式(III)のキラルイリジウム錯体の個々のエナンチオマーR : Sのモル量の比は、90 : 10超または10 : 90未満、好ましくは100 : 0 ~ 98 : 2または0 : 100 ~ 2 : 98の範囲であることが好ましい。この比が、それぞれ、約100 : 0、約0 : 100であることが最も好ましい。比が、それぞれ、100 : 0、0 : 100であることがきわめて好ましい。

30

【0111】

一実施形態において、*によって示されている不斉中心はR配置を有する。

【0112】

他の実施形態において、*によって示されている不斉中心はS配置を有する。

【0113】

水素化剤は分子水素(H₂)である。

【0114】

キラルイリジウム錯体の量は、それぞれ、ケトン、ケタールの量に基づいて、約0.0001 ~ 約5 mol %、好ましくは約0.001 ~ 約2 mol %、より好ましくは約0.01 ~ 約1 mol %であることが好ましい。

40

【0115】

水素化は、物質または不活性キャリア中において、特に不活性溶剤、または、不活性溶剤の混合物中において行われることが可能である。水素化は、物質(未希釈)中において行われることが好ましい。

【0116】

好ましい好適な溶剤は、ハロゲン化炭化水素、炭化水素、炭酸塩、エーテルおよびハロゲン化アルコールである。

【0117】

50

特に好ましい溶剤は、炭化水素、フッ素化アルコールおよびハロゲン化炭化水素、特にハロゲン化脂肪族炭化水素である。

【0118】

炭化水素の好ましい例は、ヘキサン、ヘプタン、トルエン、キシレンおよびベンゼン、特にトルエンおよびヘプタンである。

【0119】

好ましいエーテルは、ジアルキルエーテルである。特に有用なエーテルは、8個未満の炭素原子を有するジアルキルエーテルである。最も好ましいエーテルは、メチル tert - ブチルエーテル ($\text{CH}_3 - \text{O} - \text{C}(\text{CH}_3)_3$) である。

【0120】

好ましいハロゲン化アルコールは、フッ素化アルコールである。特に好ましいフッ素化アルコールは 2, 2, 2 - トリフルオロエタノールである。

【0121】

ハロゲン化炭化水素の好ましいグループは、ハロゲン化芳香族化合物、特にクロロベンゼンである。

【0122】

ハロゲン化脂肪族炭化水素の好ましい例は、モノ - またはポリハロゲン化直鎖または分岐鎖または環式 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{15}$ アルカンである。特に好ましい例は、モノ - またはポリ塩化または - 臭素化直鎖または分岐鎖または環式 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{15}$ アルカンである。モノ - またはポリ塩化直鎖または分岐鎖または環式 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{15}$ - - アルカンがより好ましい。ジクロロメタン、1, 2 - ジクロロエタン、1, 1, 1 - トリクロロエタン、クロロホルム、および臭化メチレンが最も好ましい。

【0123】

水素化に最も好ましい溶剤はジクロロメタンである。

【0124】

用いられる溶剤の量は、あまり重要ではない。しかしながら、水素化されるべきケトンまたはケタールの濃度は、0.05 ~ 1 M、特に 0.2 ~ 0.7 M であることが好ましいことが示されている。

【0125】

水素化反応は、約 1 ~ 約 100 bar の分子水素の絶対圧、好ましくは約 20 ~ 約 75 bar の分子水素の絶対圧で簡便に実施される。反応温度は、約 0 ~ 約 100 °C、好ましくは約 10 ~ 約 60 °C であることが簡便である。

【0126】

反応体および溶剤を添加する順番は重要ではない。

【0127】

水素化に好適な技術および装置は主に当業者に公知である。

【0128】

不斉水素化を行うことにより、プロキラル炭素 - 炭素二重結合が水素化されて、炭素原子の一方または両方においてキラル不斉中心が形成される。

【0129】

ステップ c) においては、6, 10 - ジメチルウンデカ - 5 - エン - 2 - オンもしくは 6, 10 - ジメチルウンデカ - 5, 9 - ジエン - 2 - オン、または、6, 10 - ジメチルウンデカ - 5 - エン - 2 - オンのケタールもしくは 6, 10 - ジメチルウンデカ - 5, 9 - ジエン - 2 - オンのケタールのいずれかが不斉水素化される。

【0130】

ステップ f) においては、6, 10, 14 - トリメチルペンタデカ - 5 - エン - 2 - オン、または、6, 10, 14 - トリメチルペンタデカ - 5 - エン - 2 - オンのケタールのいずれかが水素化される。

【0131】

ケタールが不斉水素化される場合、不斉水素化の後、不斉水素化されたケタールは式 (

10

20

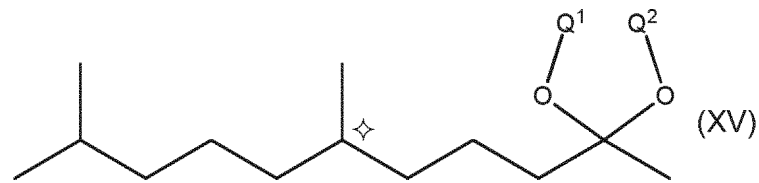
30

40

50

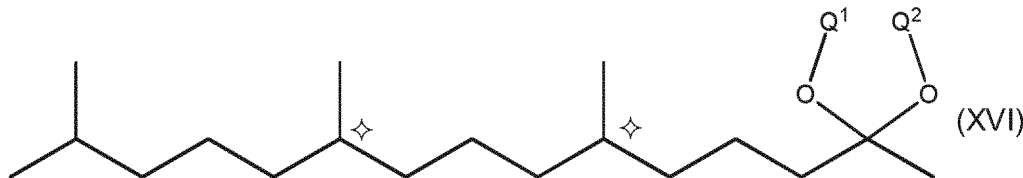
X V) または (X V I) を有することが好ましい。

【化 1 6】



(XV)

10



(XVI)

(式中、
【化 1 7】



20

は不斉中心を表し、

ならびに、Q¹ および Q² は式 (X I) および (X I I) について定義されているとおりである)

【 0 1 3 2 】

それ故、不斉水素化された好ましいケタールは、2 - (4 , 8 - ジメチルノニル) - 2 , 5 , 5 - トリメチル - 1 , 3 - ジオキサン、6 , 1 0 - ジメチル - 2 , 2 - ピス (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ウンデカン、2 , 5 , 5 - トリメチル - 2 - (4 , 8 , 1 2 - トリメチルトリデシル) - 1 , 3 - ジオキサン、6 , 1 0 , 1 4 - トリメチル - 2 , 2 - ピス (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ペンタデカン、

30

(R) - 2 - (4 , 8 - ジメチルノニル) - 2 , 5 , 5 - トリメチル - 1 , 3 - ジオキサン、(R) - 6 , 1 0 - ジメチル - 2 , 2 - ピス (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ウンデカン、2 , 5 , 5 - トリメチル - 2 - ((4 R , 8 R) - 4 , 8 , 1 2 - トリメチル - トリデシル) - 1 , 3 - ジオキサンおよび (6 R , 1 0 R) - 6 , 1 0 , 1 4 - トリメチル - 2 , 2 - ピス (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - ペンタデカン

からなる群から選択されることが好ましい。

【 0 1 3 3 】

これらのケタールが対応するケトンに加水分解される際、それぞれ、6 , 1 0 - ジメチルウンデカン - 2 - オンもしくは 6 , 1 0 , 1 4 - トリメチルペンタデカン - 2 - オン、または、(R) - 6 , 1 0 - ジメチルウンデカン - 2 - オンもしくは (6 R , 1 0 R) - 6 , 1 0 , 1 4 - トリメチルペンタデカン - 2 - オンが得られる。

40

【 0 1 3 4 】

キラルイリジウム錯体、特に式 (I I I) のキラルイリジウム錯体の存在下における分子水素による 6 , 1 0 - ジメチルウンデカ - 5 - エン - 2 - オン、6 , 1 0 - ジメチルウンデカ - 5 , 9 - ジエン - 2 - オンおよび (R) - 6 , 1 0 , 1 4 - トリメチルペンタデカ - 5 - エン - 2 - オンの不斉水素化は、すでにそれなりに速く、かつ、効率的であり、高い転換率、ならびに、優れた選択性を示すものではあるが、対応するケトンのケタールが不斉水素化される場合、不斉水素化をさらに向上させることが可能であることが分かっている。

50

【0135】

特定のキラリティー（RまたはS）のキラルイリジウム錯体は、不斉水素化によって形成される特定の不斉中心を有する生成物に出発材料を転換させることが分かっている。

【0136】

本発明に記載されているとおり、不斉水素化によってR配置を伴う立体中心を有する生成物、すなわち、それぞれ、ステップc)において(R)-6, 10-ジメチルウンデカン-2-オンを、および、ステップf)において(6R, 10R)-6, 10, 14-トリメチルペンタデカン-2-オンを生産することが所望され、ステップc)およびステップe)において分離されたオレフィン異性体がそれぞれZ配置またはE配置を有するかに応じて、キラルイリジウム錯体のキラリティーを選択する必要がある。

10

【0137】

*によって示される不斉中心でS配置を有する式(III)のキラルイリジウム錯体が、E異性体、すなわち、それぞれ、(E)-6, 10-ジメチルウンデカ-5-エン-2-オンおよび(R, E)-6, 10, 14-トリメチルペンタデカ-5-エン-2-オンの水素化に用いられる場合、対応する生成物、すなわち、ステップc)において(R)-6, 10-ジメチルウンデカン-2-オン、および、ステップf)において(6R, 10R)-6, 10, 14-トリメチルペンタデカン-2-オンが、新たに形成された不斉中心でR配置を有するものとして得られることが示されている。同様に、Z異性体、すなわち、それぞれ、(Z)-6, 10-ジメチルウンデカ-5-エン-2-オンおよび(R, Z)-6, 10, 14-トリメチルペンタデカ-5-エン-2-オンの水素化は、*によ

20

【0138】

驚くべきことに、この知見は、ステップc)またはf)においてケトンまたはケタールのいずれが用いられるかに関わらないことが見出された。

【0139】

従って、不斉水素化に利用されるステップc)および/またはf)において用いられる式(III)のキラルイリジウム錯体は、好ましくは、

30

(E)-6, 10-ジメチルウンデカ-5-エン-2-オン、(E)-6, 10-ジメチルウンデカ-5, 9-ジエン-2-オンもしくはそのケタール、または、(R, E)-6, 10, 14-トリメチルペンタデカ-5-エン-2-オンもしくはそのケタールが水素化される事例においては、*で示す不斉中心でS配置を有し、

または、

(Z)-6, 10-ジメチルウンデカ-5-エン-2-オン、(Z)-6, 10-ジメチルウンデカ-5, 9-ジエン-2-オンもしくはそのケタール、または、(R, Z)-6, 10, 14-トリメチルペンタデカ-5-エン-2-オンもしくはそのケタールが水素化される事例においては、*で示す不斉中心でR配置を有する。

40

【0140】

[添加剤]

本発明好ましい実施形態において、ステップc)および/またはステップf)における不斉水素化は、有機スルホン酸、有機スルホン酸の遷移金属塩、金属アルコキシド、アルミノキサン、アルキルアルミノキサンおよび $B(R)_{(3-v)}(OZ)_v$ からなる群から選択される添加剤の存在下で行われ、式中、vは0、1、2または3を指し、Rは、F、 C_{1-6} アルキル、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル、アリールまたはハロゲン化アリール基を指し；および、Zは、 C_{1-6} アルキル、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル、アリールまたはハロゲン化アリール基を指す。

【0141】

50

特に好適な添加剤は、トリフリック酸、アルキルアルミノキサン、特にメチルアルミノキサン、エチルアルミノキサン、テトラアルコキシチタン酸塩、 $B(R)_{(3-v)}(OZ)_v$ ；特に、トリ-イソプロピルボレートおよびトリエチルボランおよび BF_3 （好ましくは BF_3 エーテラートの形態）からなる群から選択される。

【0142】

有機スルホン酸の遷移金属塩としては、有機スルホン酸のスカンジウム、インジウム、イットリウムおよびジルコニウム塩が特に有用である。

【0143】

金属アルコキシドは当業者に公知である。この用語は、特に、周期律システムにおける第4～13族の元素のアルコキシドに関連する。また、金属アルコキシドは、度々、十分に確定された構造を形成しないことがあることが当業者に公知である。典型的には、金属アルコキシドは、酸素原子によって金属中心に結合したヒドロカルビル基を有する。金属アルコキシドはまた、例えば（多環式）アルミニウムオキソアルコキシドなど、酸素または酸素含有基によって架橋された異なる金属中心を有し得る。

【0144】

金属アルコキシドとしては、チタンアルコキシド（アルコキシチタネートとも呼ばれる）、ジルコニウムアルコキシド（アルコシジルコネートとも呼ばれる）、または、アルミニウムアルコキシドが特に有用である。

【0145】

金属アルコキシドの特に好ましいクラスは、J. Chem. Soc., Dalton Trans., 2002, 259-266またはOrganometallics 1993, 12, 2429-2431に開示されているものなどの、多環式アルミニウムオキソアルコキシドタイプのものである。

【0146】

アルキルアルミノキサンは、チーグラナータタイプのオレフィン重合のための助触媒として特に有用である公知の生成物である。これらは、トリアルキルアルミニウム化合物、特にトリメチルアルミニウムまたはトリエチルアルミニウムの制御された加水分解により調製される。加水分解は、例えば金属塩水和物（結晶水を含有する金属塩）により達成可能である。

【0147】

好ましくは、添加剤は、トリフリック酸、アルキルアルミノキサン、特にメチルアルミノキサン、エチルアルミノキサン、テトラアルコキシチタン酸塩、 $B(R)_{(3-v)}(OZ)_v$ ；特に、トリ-イソプロピルボレートおよびトリエチルボランおよび BF_3 （好ましくは BF_3 エーテラートの形態）からなる群から選択される。

【0148】

トリフリック酸、アルキルアルミノキサン、特にメチルアルミノキサン、エチルアルミノキサン、テトラアルコキシチタン酸塩、 $B(R)_{(3-v)}(OZ)_v$ ；特に、トリ-イソプロピルボレートおよびトリエチルボランがより好ましい。

【0149】

特に良好な結果が、トリメチルアルミノキサンおよび2, 2, 2-トリフルオロエタノールまたはトリアルキルアルミニウムおよび2, 2, 2-トリフルオロエタノールから得られる添加剤により達成される。

【0150】

キラルイリジウム錯体の存在下で分子水素を用いる不斉水素化の質および速度が、上記の添加剤を用いると顕著に増大することが見出された。

【0151】

上記の添加剤が、不斉水素化されるべきケトンの対応するケタール、すなわち、6, 10-ジメチルウンデカ-5-エン-2-オン、6, 10-ジメチルウンデカ-5, 9-ジエン-2-オンおよび(R)-6, 10, 14-トリメチルペンタデカ-5-エン-2-オンのケタールと共に用いられる場合に、不斉水素化の効率が最も顕著に最大化されるこ

10

20

30

40

50

とがさらに観察された。

【 0 1 5 2 】

効率が高いことにより、6, 10 - ジメチルウンデカ - 5 - エン - 2 - オン、6, 10 - ジメチルウンデカ - 5, 9 - ジエン - 2 - オンもしくは (R) - 6, 10, 14 - トリメチルペンタデカ - 5 - エン - 2 - オンのケタールを用い、および / または、特にフッ素化アルコール、特に 2, 2, 2 - トリフルオロエタノールとの組み合わせで、既述の添加剤を添加することで、キラルイリジウム錯体の量を著しく低減することが可能であるという効果が得られ、6, 10 - ジメチルウンデカ - 5 - エン - 2 - オン、6, 10 - ジメチルウンデカ - 5, 9 - ジエン - 2 - オンおよび (R) - 6, 10, 14 - トリメチルペンタデカ - 5 - エン - 2 - オン単独での対応する不斉水素化と比して、不斉水素化において所与の収率および不斉水素化が達成される。

10

【 0 1 5 3 】

プロセスがシス / トランス異性化ステップを含む場合、上記に詳述されているとおり、すべての出発材料の最適な使用のために、反対のキラリティーの水素化錯体を用いる各異性体の別々の不斉水素化のために 2 本の並行する生産ラインを設定する必要がなく、本発明のプロセスはきわめて興味深い。従って、上記のインサイチュ異性化がかなり好ましい。

【 0 1 5 4 】

[化学的転換]

ステップ d) において、(R) - 6, 10 - ジメチルウンデカン - 2 -オンは、(R, E) - 6, 10, 14 - トリメチルペンタデカ - 5 - エン - 2 - オンおよび (R, Z) - 6, 10, 14 - トリメチルペンタデカ - 5 - エン - 2 - オンの混合物に化学転換される。

20

【 0 1 5 5 】

この化学的転換は異なる方法で行われることが可能である。

【 0 1 5 6 】

好ましい方法において、ステップ d) における (R) - 6, 10 - ジメチルウンデカン - 2 - オンの (R, E) - 6, 10, 14 - トリメチルペンタデカ - 5 - エン - 2 - オンおよび (R, Z) - 6, 10, 14 - トリメチルペンタデカ - 5 - エン - 2 - オンの混合物への化学的転換は、

30

d 1) 塩基性物質の存在下においてエチンを用いて、(7 R) - 3, 7, 11 - トリメチルドデカ - 1 - イン - 3 - オールを得る (R) - 6, 10 - ジメチルウンデカン - 2 - オンのエチニル化、

d 2) リンドラー触媒の存在下において、(7 R) - 3, 7, 11 - トリメチルドデカ - 1 - イン - 3 - オールを得る、分子水素による (7 R) - 3, 7, 11 - トリメチルドデカ - 1 - イン - 3 - オールの水素化、

または

d 1') ビニルグリニャール試薬の添加により (7 R) - 3, 7, 11 - トリメチルドデカ - 1 - イン - 3 - オールを得る (R) - 6, 10 - ジメチルウンデカン - 2 - オンのビニル化、

40

のいずれかのステップ、これに続いて、

d 3) (7 R) - 3, 7, 11 - トリメチルドデカ - 1 - イン - 3 - オールと 2 - メトキシプロブ - 1 - インとを反応させて、(R, E) - 6, 10, 14 - トリメチルペンタデカ - 5 - エン - 2 - オンおよび (R, Z) - 6, 10, 14 - トリメチルペンタデカ - 5 - エン - 2 - オンの混合物を得るステップ、

または

d 3') (7 R) - 3, 7, 11 - トリメチルドデカ - 1 - イン - 3 - オールを、塩基および / または酸の存在下でアルキルアセト酢酸またはジケテンと反応させて、(R, E) - 6, 10, 14 - トリメチルペンタデカ - 5 - エン - 2 - オンおよび (R, Z) - 6, 10, 14 - トリメチルペンタデカ - 5 - エン - 2 - オンの混合物を得るステップ

50

のいずれかによって行われる。

【0157】

ステップd1)を用いる変形例の反応タイプおよび条件の詳細が、その全内容は参照により本明細書において援用されている、欧州特許第1 532 092 B1号明細書、特に実施例2、または、国際公開第2003/029175 A1号パンフレット(塩基性アニオン交換樹脂を使用)において開示されている。ステップd2)における、リンドラ触媒の存在下での分子水素による水素化は当業者に公知である。例えばA. Ofner et al., Helv. Chim. Acta 1959, 42, 2577-2584はステップd1)およびd2)の組み合わせを開示しており、その全内容は参照により本明細書において援用されている。

10

【0158】

米国特許第4,028,385号明細書は、例えば、ステップd1')、ならびに、ステップd1)およびd2)を用いる変形例の反応タイプおよび条件の詳細を開示しており、その全内容は参照により本明細書において援用されている。

【0159】

ゾーシーマーベット反応であるステップd3)を用いる変形例の反応タイプおよび条件の詳細は、例えば、独国特許第1193490号明細書および独国特許出願公開第19649564 A1号明細書において開示されており、両書面の全内容は参照により本明細書において援用されている。

【0160】

キャロル転移であるステップd3')における第1の変形例の反応タイプおよび条件の詳細は、例えば、第8章“The Carroll Rearrangement”, Hatcher et al., The Claisen Rearrangement; Hiersemann, M.; Nubbemeyer, U., 編.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2007; 397-430において開示されており、両書面の全内容は参照により本明細書において援用されている。キャロル転移において、反応は、アルキルアセト酢酸、好ましくはメチルアセト酢酸またはエチルアセト酢酸を伴って、塩基、好ましくは酢酸ナトリウムなどのアルカリアセテートの存在下で行われる。

20

【0161】

ステップd3')における第2の変形例の反応タイプおよび条件は、例えば、米国特許第2,795,617号明細書またはW. Kimmel et al., J. Org. Chem. 1957, 22, 1611-1618において開示されており、両書面の全内容は参照により本明細書において援用されている。反応は、ジケテンを伴って、好ましくは、それぞれピリジンおよび酢酸の存在下に、アルコキシドの存在下で行われることが好ましい。

30

【0162】

既述のとおり、(6R, 10R)-6, 10, 14-トリメチルペンタデカン-2-オンは重要な中間体であり、(R, R)-イソフィトール、(2-amb o)- -トコフェロールまたは(2R, 4'R, 8'R)- -トコフェロールの合成に特に有用である。

40

【0163】

従って、さらなる態様において、本発明は、(R, R)-イソフィトール((3RS, 7R, 11R)-3, 7, 11, 15-テトラメチルヘキサデカ-1-エン-3-オール)の製造プロセスに関し、これは、

上記において詳述されているとおり、(6R, 10R)-6, 10, 14-トリメチルペンタデカン-2-オンを製造するプロセス、

これに続いて、

g)塩基の存在下においてエチンを用いて、(7R, 11R)-3, 7, 11, 15-テトラメチルヘキサデカ-1-イン-3-オールを得る(6R, 10R)-6, 10,

50

14 - トリメチルペンタデカン - 2 - オンのエチニル化、

h) リンドラー触媒の存在下において、(R, R) - イソフィトールを得る、分子水素による(7R, 11R) - 3, 7, 11, 15 - テトラメチルヘキサデカ - 1 - イン - 3 - オールの水素化、

または

h') ビニルグリニャール試薬の添加により(R, R) - イソフィトールを得る(6R, 10R) - 6, 10, 14 - トリメチルペンタデカン - 2 - オンのビニル化
のいずれかのステップを含む。

【0164】

ステップg) およびh) およびh') に係る条件は、ステップd) における同様のステップd1) およびd2) およびd1') について記載されている条件に対応する。

【0165】

さらなる態様において、本発明は、式(V)の化合物の製造プロセスに関し、これは、上記において詳述されているとおり、(6R, 10R) - 6, 10, 14 - トリメチルペンタデカン - 2 - オンを製造するプロセス、

これに続いて、

g) 塩基性物質の存在下においてエチンを用いて、(7R, 11R) - 3, 7, 11, 15 - テトラメチルヘキサデカ - 1 - イン - 3 - オールを得る(6R, 10R) - 6, 10, 14 - トリメチルペンタデカン - 2 - オンのエチニル化、

h) リンドラー触媒の存在下において、(R, R) - イソフィトールを得る、分子水素による(7R, 11R) - 3, 7, 11, 15 - テトラメチルヘキサデカ - 1 - イン - 3 - オールの水素化、

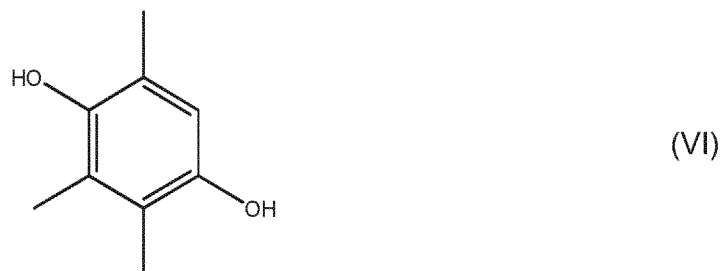
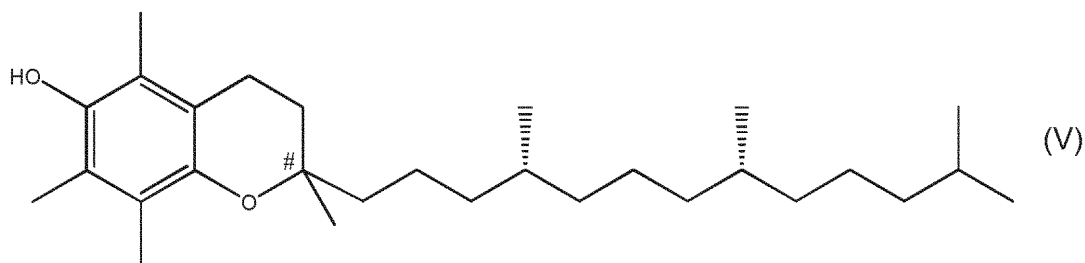
または

h') ビニルグリニャール試薬の添加により(R, R) - イソフィトールを得る(6R, 10R) - 6, 10, 14 - トリメチルペンタデカン - 2 - オンのビニル化、

のいずれかのステップ、これに続いて、

m) (R, R) - イソフィトールと式(VI)の化合物とを縮合して、#によって示される中心に係るキラリティーについて異性体混合物である式(V)の化合物を得るステップ

【化18】



(式中、#は不斉中心を表す)
を含む。

【0166】

ステップ g) および h) および h ') に係る条件は、ステップ d) における同様のステップ d 1) および d 2) および d 1 ') について記載されている条件に対応する。

【 0 1 6 7 】

ステップ m) として記載されている (R , R) - イソフィトールおよび式 (V I) の化合物の縮合反応は、当業者に公知である。この縮合に関しては、Z n C l ₂ / 鉍酸、B F ₃ / A l C l ₃、F e / H C l、トリフルオロ酢酸または硼酸 / カルボン酸、ならびに、国際公開第 2 0 0 5 / 1 2 1 1 1 5 A 1 号パンフレットに開示されているインジウム (I I I) またはスカンジウム (I I I) 塩などの一連の触媒が用いられ得る。さらに、好適な触媒は、ヘテロポリ酸、特に欧州特許出願公開第 0 9 7 0 9 5 3 A 1 号明細書に開示されているものなどの 1 2 - タングストリン酸または 1 2 - タングストケイ酸である。

10

【 0 1 6 8 】

式 (V) の化合物は、(2 - a m b o) - - トコフェロール、すなわち、対応する (2 R , 4 ' R , 8 ' R) - - トコフェロールおよび (2 S , 4 ' R , 8 ' R) - - トコフェロール) の混合物を表す。

【 0 1 6 9 】

さらなる態様において、本発明は、式 (V - A) の化合物の製造プロセスに関し、これは

上記において詳述されているとおり、(6 R , 1 0 R) - 6 , 1 0 , 1 4 - トリメチルペンタデカン - 2 - オンを製造するプロセス、

20

これに続いて、

g) 塩基性物質の存在下においてエチンを用いて、(7 R , 1 1 R) - 3 , 7 , 1 1 , 1 5 - テトラメチルヘキサデカ - 1 - イン - 3 - オールを得る (6 R , 1 0 R) - 6 , 1 0 , 1 4 - トリメチルペンタデカン - 2 - オンのエチニル化、

h) リンドラー触媒の存在下において、(R , R) - イソフィトールを得る、分子水素による (7 R , 1 1 R) - 3 , 7 , 1 1 , 1 5 - テトラメチルヘキサデカ - 1 - イン - 3 - オールの水素化、

または

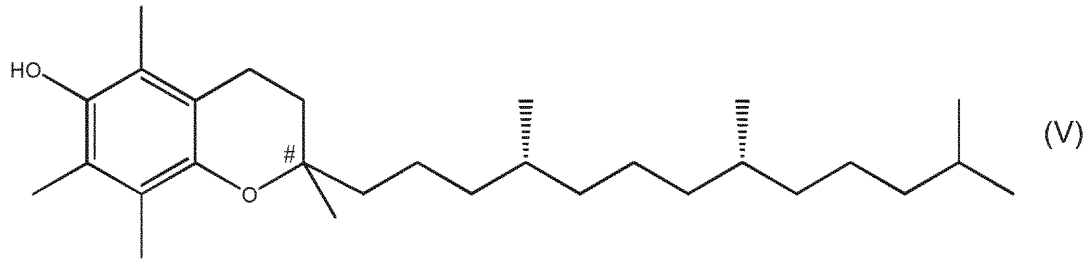
h ') ビニルグリニャール試薬の添加により (R , R) - イソフィトールを得る (6 R , 1 0 R) - 6 , 1 0 , 1 4 - トリメチルペンタデカン - 2 - オンのビニル化、

30

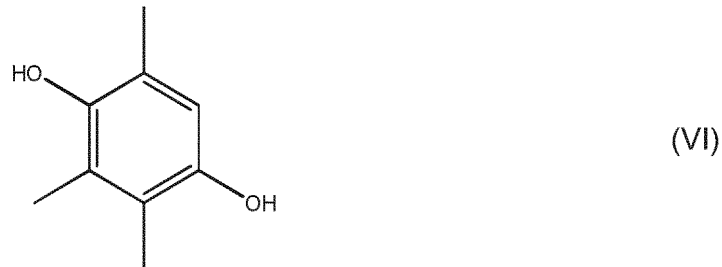
のいずれかのステップ、これに続いて、

m) (R , R) - イソフィトールと式 (V I) の化合物とを縮合して、# によって示される中心に係るキラリティーについて異性体混合物である式 (V) の化合物を得るステップ、

【化 19】



10

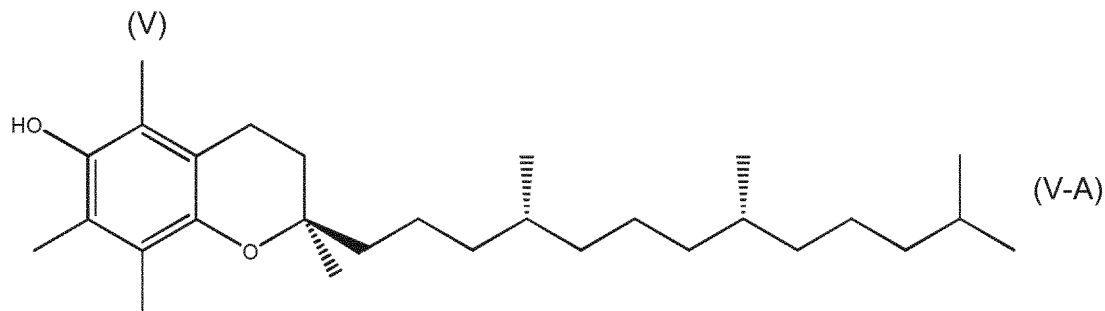


(式中、# は不斉中心を表す)、
および

20

n) 式 (V - A) の化合物を式 (V) の異性体混合物から単離するステップ

【化 20】



30

を含む。

【0170】

この式 (V - A) の化合物の製造プロセスは、追加のステップ n) を除き、式 (V) の化合物の製造プロセスと同一である。

【0171】

対応する (2 - amb o) - - トコフェロールからの (2 R, 4' R, 8' R) - a - トコフェロールの単離は、特に国際公開第 2012/152779 A1 号パンフレットに記載されているとおり、キラル相によるクロマトグラフィ分離によって達成可能である。国際公開第 2012/152779 A1 号パンフレットにおいてステップ c) として開示されているとおり、(2 S, 4' R, 8' R) - - トコフェロールにおいて富化された画分のエピマー化によって (2 R, 4' R, 8' R) - - トコフェロールの収率を高めることも好ましい。国際公開第 2012/152779 A1 号パンフレットの全内容は、参照により本明細書において援用されている。

40

【0172】

群 (E) - 6, 10 - ジメチルウンデカ - 5 - エン - 2 - オン、(Z) - 6, 10 - ジメチルウンデカ - 5 - エン - 2 - オン、(E) - 6, 10 - ジメチルウンデカ - 5, 9 - ジエン - 2 - オン、(Z) - 6, 10 - ジメチルウンデカ - 5, 9 - ジエン - 2 - オン、

50

(R) - 6 , 1 0 - ジメチルウンデカン - 2 - オン ;

(E) - 6 , 1 0 - ジメチルウンデカ - 5 - エン - 2 - オンのケタール、(Z) - 6 , 1 0 - ジメチルウンデカ - 5 , 9 - ジエン - 2 - オンのケタール、(E) - 6 , 1 0 - ジメチルウンデカ - 5 , 9 - ジエン - 2 - オンのケタール ; (R , E) - 6 , 1 0 , 1 4 - トリメチルペンタデカ - 5 - エン - 2 - オン、(R , Z) - 6 , 1 0 , 1 4 - トリメチルペンタデカ - 5 - エン - 2 - オンのケタール、(R , E) - 6 , 1 0 , 1 4 - トリメチルペンタデカ - 5 - エン - 2 - オンのケタール、(R , Z) - 6 , 1 0 , 1 4 - トリメチルペンタデカ - 5 - エン - 2 - オンのケタール、(6 R , 1 0 R) - 6 , 1 0 , 1 4 - トリメチルペンタデカン - 2 - オン、(6 R , 1 0 R) - 6 , 1 0 , 1 4 - トリメチルペンタデカン - 2 - オンのケタール、(7 R) - 3 , 7 , 1 1 - トリメチルドデカ - 1 - イン - 3 - オール、(7 R) - 3 , 7 , 1 1 - トリメチルドデカ - 1 - エン - 3 - オールおよび (R , R) - イソフィトールから選択される物質が、トコフェロール、ビタミン K 1、ならびに、香料および芳香剤または薬学生成物の合成に係る重要な中間体である。これらの大半は特徴的な香りを有するため、これらは、香料、および、香水などの芳香剤に係る産業の製品における処方成分としての使用にきわめて魅力をもつものである。

10

【 0 1 7 3 】

さらなる態様において、本発明は、

- 式 (X I) または (X I I) の少なくとも 1 種のケタール、および
- 少なくとも 1 種のキラルイリジウム錯体

20

を含む組成物に関する。

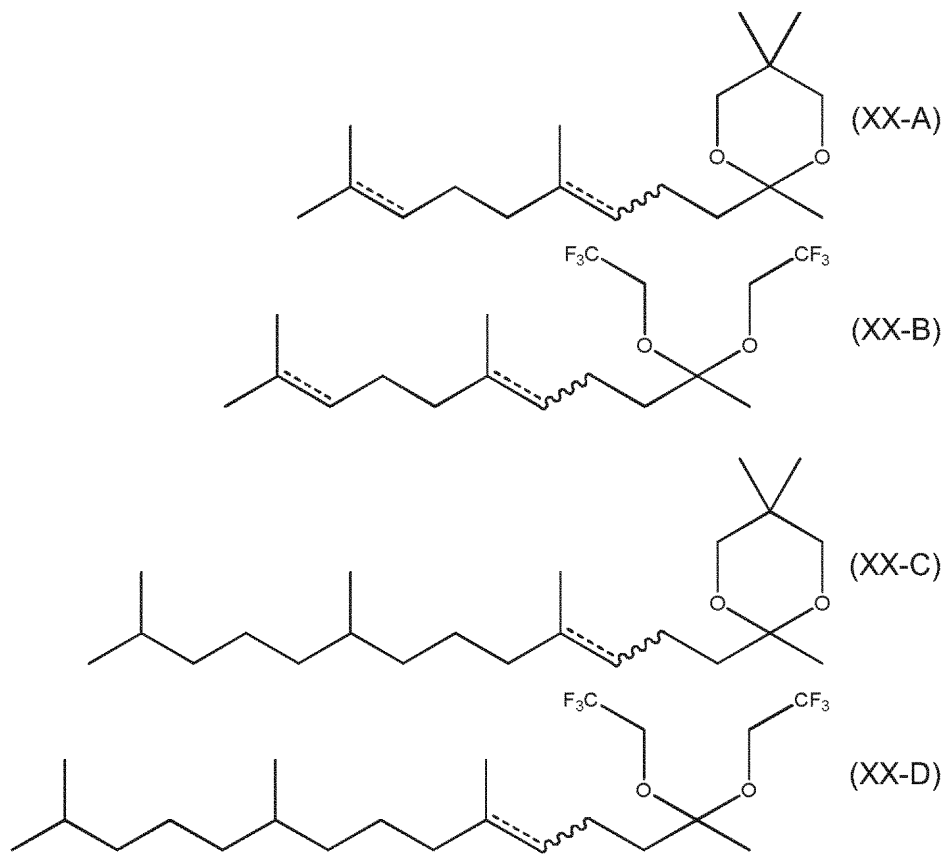
【 0 1 7 4 】

式 (X I) または (X I I) のケタールおよびキラルイリジウム錯体に関して、これらの比、ならびに、これらの好ましい実施形態、特性および効果については、本書面において既にかなり詳細に検討がなされている。

【 0 1 7 5 】

最終態様において、本発明は、式 (X X - A) または (X X - B) または (X X - C) または (X X - D) のケタールに関する。

【化 2 1】



10

20

(式中、上記式中の点線を伴う二重結合

【化 2 2】

(=====)

30

は炭素 - 炭素単結合または炭素 - 炭素二重結合のいずれかを表し；および
波線は、隣接する炭素単結合（

【化 2 3】

が

【化 2 4】

40

を表す) または隣接する炭素 - 炭素二重結合 (

【化 2 5】

が

【化 2 6】



を表す)と結合して、前記炭素 - 炭素二重結合を Z 配置または E 配置のいずれかで有する、炭素 - 炭素結合を表す)

【0176】

式 (X X - B) および (X X - D) のケタールが最も好ましい。

【0177】

好ましいケタールは、(E) - 2 - (4, 8 - ジメチルノナ - 3, 7 - ジエン - 1 - イル) - 2, 5, 5 - トリメチル - 1, 3 - ジオキサン、(E) - 2 - (4, 8 - ジメチル - ノン - 3 - エン - 1 - イル) - 2, 5, 5 - トリメチル - 1, 3 - ジオキサン、(E) - 2, 6 - ジメチル - 10, 10 - ビス(2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ)ウンデカ - 2, 6 - ジエン、(E) - 6, 10 - ジメチル - 2, 2 - ビス(2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ)ウンデカ - 5 - エン、(Z) - 2 - (4, 8 - ジメチルノナ - 3, 7 - ジエン - 1 - イル) - 2, 5, 5 - トリメチル - 1, 3 - ジオキサン、(Z) - 2 - (4, 8 - ジメチルノン - 3 - エン - 1 - イル) - 2, 5, 5 - トリメチル - 1, 3 - ジオキサン、(Z) - 2, 6 - ジメチル - 10, 10 - ビス(2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ)ウンデカ - 2, 6 - ジエン、(Z) - 6, 10 - ジメチル - 2, 2 - ビス(2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ)ウンデカ - 5 - エン; (E) - 2, 5, 5 - トリメチル - 2 - (4, 8, 12 - トリメチルトリデカ - 3 - エン - 1 - イル) - 1, 3 - ジオキサン、(E) - 6, 10, 14 - トリメチル - 2, 2 - ビス(2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ)ペンタデカ - 5 - エン、(Z) - 2, 5, 5 - トリメチル - 2 - (4, 8, 12 - トリメチルトリデカ - 3 - エン - 1 - イル) - 1, 3 - ジオキサン、および、(Z) - 6, 10, 14 - トリメチル - 2, 2 - ビス(2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ)ペンタデカ - 5 - エン; (R, E) - 2, 5, 5 - トリメチル - 2 - (4, 8, 12 - トリメチルトリデカ - 3 - エン - 1 - イル) - 1, 3 - ジオキサン、(R, E) - 6, 10, 14 - トリメチル - 2, 2 - ビス(2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ)ペンタデカ - 5 - エン; (R, Z) - 2, 5, 5 - トリメチル - 2 - (4, 8, 12 - トリメチルトリデカ - 3 - エン - 1 - イル) - 1, 3 - ジオキサンおよび(R, Z) - 6, 10, 14 - トリメチル - 2, 2 - ビス(2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ)ペンタデカ - 5 - エンからなる群から選択されるか; または、2 - (4, 8 - ジメチルノニル) - 2, 5 - ジメチル - 1, 3 - ジオキサン、6, 10 - ジメチル - 2, 2 - ビス(2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ)ウンデカン、2, 5, 5 - トリメチル - 2 - (4, 8, 12 - トリメチルトリデシル) - 1, 3 - ジオキサン、6, 10, 14 - トリメチル - 2, 2 - ビス(2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ)ペンタデカン; (R) - 2 - (4, 8 - ジメチルノニル) - 2, 5 - ジメチル - 1, 3 - ジオキサン、(R) - 6, 10 - ジメチル - 2, 2 - ビス(2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ)ウンデカン、2, 5, 5 - トリメチル - 2 - ((4R, 8R) - 4, 8, 12 - トリメチルトリデシル) - 1, 3 - ジオキサンおよび(6R, 10R) - 6, 10, 14 - トリメチル - 2, 2 - ビス(2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ)ペンタデカンからなる群から選択される。

【0178】

これらのケタールはすべて、上記において詳述されているとおり、不斉水素化に特に好適であるか、または、前記不斉水素化の生成物である。既述のとおり、不飽和ケトンのケタールは、その挙動が対応するケトンと比してきわめて有利なものである。

【0179】

[図面]

以下の段落において、いくつかの本発明の好ましい実施形態は、概略図 1 ~ 6 によりさらに考察されている。しかしながら、これは、ここでこれらの図面に記載されている実施形態に本発明が限定されるものと理解されるべきではない。

10

20

30

40

50

【0180】

図1～3は、6, 10 - ジメチルウンデカ - 5 - エン - 2 - オンおよび6, 10 - ジメチルウンデカ - 5, 9 - ジエン - 2 - オンの両方から、(6R, 10R) - 6, 10, 14 - トリメチルペンタデカン - 2 - オンへのその後のステップを示す。

【0181】

図1～4は、6, 10 - ジメチルウンデカ - 5 - エン - 2 - オンおよび6, 10 - ジメチルウンデカ - 5, 9 - ジエン - 2 - オンの両方から、それぞれ、(R, R) - イソフィートール、(2 - amb o) - トコフェロールおよび(2R, 4'R, 8'R) - トコフェロールへのその後のステップを示す。

【0182】

(R - II)などのこれらの図における括弧中の符号は、以下に記載のとおり識別の目的のために用いられ、本書面の他の部分において用いられている(II)などの式の記載と混同されるべきではない。

【0183】

図1においては、(R) - 6, 10 - ジメチルウンデカン - 2 - オン(R - II)の合成に係る3つの異なる可能性が概略的に示されている(図1a)、1b)、1c))。図1に示されているすべての可能性に係る第1のステップa)として、(E) - 6, 10 - ジメチルウンデカ - 5 - エン - 2 - オンおよび(Z) - 6, 10 - ジメチルウンデカ - 5 - エン - 2 - オンの混合物または(E) - 6, 10 - ジメチルウンデカ - 5, 9 - ジエン - 2 - オンおよび(Z) - 6, 10 - ジメチルウンデカ - 5, 9 - ジエン - 2 - オンの混合物(E/Z - I)が提供されている。図1a)においては、E異性体(E - I)(すなわち、それぞれ、(E) - 6, 10 - ジメチルウンデカ - 5 - エン - 2 - オンまたは(E) - 6, 10 - ジメチルウンデカ - 5, 9 - ジエン - 2 - オン)および対応するZ異性体(Z - I)(すなわち、それぞれ、(Z) - 6, 10 - ジメチルウンデカ - 5 - エン - 2 - オンまたは(Z) - 6, 10 - ジメチルウンデカ - 5, 9 - ジエン - 2 - オン)が、ステップa)において提供される混合物からステップb)において分離される。ステップb)における分離は、カラムに係る蒸留により行われることが好ましい。ステップc)においては、Z異性体が特定のキラルイリジウム錯体で不斉水素化され、一方で、E異性体に対応する鏡像体キラルイリジウム錯体で不斉水素化される。好ましいキラルイリジウム錯体は式(III)の1種である。E異性体(E - I)は、式(III)中において*によって示される不斉中心でS配置を有する式(IIIa)のキラルイリジウム錯体(S - Ir錯体)の存在下に、分子水素を用いて不斉水素化される。Z - 異性体(Z - I)は、他方で、式(III)中において*によって示される不斉中心でR配置を有する式(IIIb)(R - Ir - 錯体)のキラルイリジウム錯体の存在下に、分子水素を用いて不斉水素化される。両方の不斉水素化経路で、同一の生成物、すなわち、(R) - 6, 10 - ジメチルウンデカン - 2 - オン(R - II)がもたらされる。6, 10 - ジメチルウンデカ - 5, 9 - ジエン - 2 - オンの9位における二重結合も不斉水素化の最中に水素化される。しかしながら、この二重結合はプロキラルではなく、水素化の最中にこの位置ではキラル中心は形成されない。

【0184】

図1b)においては、異性体(E異性体(E - I))(所望される異性体)唯1種のみが、図1a)について上記されているとおり不斉水素化される。他の異性体(Z異性体(Z - I))(所望されない異性体)は、シス/トランス異性化触媒(c/t - cat)の添加および加熱によるステップ)におけるシス/トランス異性化に供される。好ましく用いられるシス/トランス異性化触媒は、特に式(X)のポリチオールである。シス/トランス異性化触媒の作用により、(Z異性体(Z - I))はE異性体およびZ異性体(E/Z - I)の混合物に異性化され、これをステップ)において、ステップa)において提供される混合物に添加することが可能である。図1b)は、E異性体が、所望される異性体、すなわち、不斉水素化されたものである場合のプロセスを示す。Z異性体が、所望される異性体、すなわち、不斉水素化されたものである場合、異性化プロセスはE異性体

10

20

30

40

50

と同様に適用されることとなるであろうことは明らかである。

【0185】

図1c)においては、異性体(Z異性体(Z-I))(所望される異性体)唯1種のみが、図1a)について上記されているとおり不斉水素化される。シス/トランス異性化触媒(c/t-cat)は、ステップa)において提供されるE異性体およびZ異性体(E/Z-I)の混合物に添加される。ステップb)において、(所望される)異性体(Z異性体(Z-I))の分離は、シス/トランス異性化触媒の存在下に、(ワンポット異性化またはインサイチュ異性化)で蒸留により行われる。所望される異性体が蒸留によって分離されるに伴って、蒸留容器内においてZ異性体とE異性体との間の熱力学的平衡が連続的に形成されるよう、沸点の高い異性体が富化された残存物が異性化される。この手法により、ステップa)において開始時に異性体混合物中に存在していた所望されない異性体のすべての所望される異性体への転換が可能とされ得る。既述のとおり、図1c)は、Z異性体が所望される異性体(すなわち、分離され、および、不斉水素化された)であることを示しているが、しかしながら、上記の考察が、E異性体が所望される異性体であろう場合にも同様に適用されることは明らかである。

10

【0186】

図2は、その後のステップd)を示す。ステップd)においては、(R)-6,10-ジメチルウンデカン-2-オン(R-II)は、(R,E)-6,10,14-トリメチルペンタデカ-5-エン-2-オンおよび(R,Z)-6,10,14-トリメチルペンタデカ-5-エン-2-オンの混合物(E/Z-R-III)に化学転換される。図2はまた、このような化学的形質転換の好ましい変形例をも示す。

20

【0187】

図2に示されている変形例の1つにおいては、(7R)-3,7,11-トリメチルドデカ-1-エン-3-オール(R-IIb)が、(R)-6,10-ジメチルウンデカン-2-オン(R-II)から、第1のステップ、すなわち、ステップd1)において、(R)-6,10-ジメチルウンデカン-2-オン(R-II)とエチン(アセチレン)とを、塩基(KOHが示されている)の存在下に反応させて、中間体(7R)-3,7,11-トリメチルドデカ-1-イン-3-オール(R-IIa)を得、次いで、第2のステップ、すなわち、ステップd2)において、分子水素とリンドラ触媒の存在下において反応させることにより形成される。

30

【0188】

他の変形例においては、(7R)-3,7,11-トリメチルドデカ-1-エン-3-オール(R-IIb)が、グリニャール試薬を伴う反応により直接形成される。図2においては、塩化ビニルマグネシウムがグリニャール試薬として示されている。

【0189】

その後、(7R)-3,7,11-トリメチルドデカ-1-エン-3-オール(R-IIb)の(R,E)-6,10,14-トリメチルペンタデカ-5-エン-2-オンおよび(R,Z)-6,10,14-トリメチルペンタデカ-5-エン-2-オンの混合物(E/Z-R-III)への転換に係る2つの変形例が図2に示されている。第1の変形例においては、(7R)-3,7,11-トリメチルドデカ-1-エン-3-オール(R-IIb)がゾーシーマーベット反応(ステップd3))において、2-メトキシプロブ-1-エンと反応されて、(R,E)-6,10,14-トリメチルペンタデカ-5-エン-2-オンおよび(R,Z)-6,10,14-トリメチルペンタデカ-5-エン-2-オンの混合物(E/Z-R-III)が得られる。第2の変形例においては、(7R)-3,7,11-トリメチルドデカ-1-エン-3-オール(R-IIb)がアルキルアセト酢酸、好ましくはメチルアセト酢酸と、塩基、好ましくは酢酸ナトリウムの存在下に反応されて、(R,E)-6,10,14-トリメチルペンタデカ-5-エン-2-オンおよび(R,Z)-6,10,14-トリメチルペンタデカ-5-エン-2-オンの混合物(E/Z-R-III)(キャロル転移)が得られる。

40

【0190】

50

図3は、その後のステップe)およびf)を示す。図3は、個々の物質がC5単位で伸長されていることを除き、図1に対応するものである。同様に、(R, E) - 6, 10, 14 - トリメチルペンタデカ - 5 - エン - 2 - オンおよび(R, Z) - 6, 10, 14 - トリメチルペンタデカ - 5 - エン - 2 - オンの混合物(E/Z - R - III)の少なくとも1種の異性体が、ステップe)において分離され、および、ステップf)において(6R, 10R) - 6, 10, 14 - トリメチルペンタデカン - 2 - オン(R - IV)に不斉水素化される。

【0191】

図4は、(6R, 10R) - 6, 10, 14 - トリメチルペンタデカン - 2 - オンから、それぞれ、(R, R) - イソフィトール、(2 - amb o) - - トコフェロール、および(2R, 4' R, 8' R) - - トコフェロールへのその後のステップを示す。

【0192】

図4は、(6R, 10R) - 6, 10, 14 - トリメチルペンタデカン - 2 - オンの(R, R) - イソフィトールへの転換に係る2つの変形例を示す。第1の変形例においては、(6R, 10R) - 6, 10, 14 - トリメチルペンタデカン - 2 - オン(R - IV)から、第1のステップ、すなわち、ステップg)において、(6R, 10R) - 6, 10, 14 - トリメチルペンタデカン - 2 - オン(R - IV)をエチン(アセチレン)と、塩基(KOHが示されている)の存在下に反応させて中間体(7R, 11R) - 3, 7, 11, 15 - テトラメチルヘキサデカ - 1 - イン - 3 - オール(R - IVa)を得、次いで、第2のステップ、すなわち、ステップh)において、リンドラー触媒の存在下において分子水素と反応させることにより、(R, R) - イソフィトール(R - V)が形成される。

【0193】

図示されている他の変形例においては、(R, R) - イソフィトール(R - V)が、(6R, 10R) - 6, 10, 14 - トリメチルペンタデカン - 2 - オン(R - IV)から、グリニャール試薬を伴う反応により形成される。図4においては、塩化ビニルマグネシウムがグリニャール試薬として示されている。

【0194】

(R, R) - イソフィトール(R - V)はさらに、ステップm)において、2, 3, 5 - トリメチルベンゼン - 1, 4 - ジオールと縮合させて、(2 - amb o) - - トコフェロール(R/S - VI)を得ることが可能である。

【0195】

さらなるステップn)においては、(2R, 4' R, 8' R) - - トコフェロール(R - VI)が、対応する(2 - amb o) - - トコフェロール(R/S - VI)から単離される。単離は、キラル相によるクロマトグラフィ分離によって行われることが好ましい。

【0196】

図5～6においては、不斉水素化の好ましい実施形態が示されている。図5は図1中のプロセスステップを示し、および、図6は図3のプロセスステップを示す。

【0197】

図5の左側には、ステップc₀)における、酸の存在下でアルコール(図5においては、エチレングリコールが示されている)を用いる、それぞれ、(E) - 6, 10 - ジメチルウンデカ - 5 - エン - 2 - オンまたは(E) - 6, 10 - ジメチルウンデカ - 5, 9 - ジエン - 2 - オン(E - I)のケタール(E - IK)(ステップb)における対応する異性体混合物の分離後に得られる)の形成が示されている。次いで、ケタール(E - IK)、好ましくは(E) - 2 - (4, 8 - ジメチルノン - 3 - エン - 1 - イル) - 2 - メチル - 1, 3 - ジオキソランまたは(E) - 2 - (4, 8 - ジメチルノナ - 3, 7 - ジエン - 1 - イル) - 2 - メチル - 1, 3 - ジオキソランはそれぞれ、図1において考察されているとおり、ステップc)において不斉水素化される。この不斉水素化の直接生成物は、不斉水素化されたケタール、すなわち、好ましくは(R) - 2 - (4, 8 - ジメチルノニル

10

20

30

40

50

) - 2 - メチル - 1 , 3 - ジオキソラン (R - I I K) であり、これは、ステップ c ') における酸性加水分解の後に、(R) - 6 , 1 0 - ジメチルウンデカン - 2 - オン (R - I I) をもたらす。図 5 の右側には、対応する反応スキームが、Z 異性体、すなわち、それぞれ、(Z) - 6 , 1 0 - ジメチルウンデカ - 5 - エン - 2 - オンまたは (Z) - 6 , 1 0 - ジメチルウンデカ - 5 , 9 - ジエン - 2 - オン (Z - I) について示されており、対応するケタール中間体、好ましくは (Z) - 2 - (4 , 8 - ジメチルノン - 3 - エン - 1 - イル) - 2 - メチル - 1 , 3 - ジオキソランまたは (Z) - 2 - (4 , 8 - ジメチルノナ - 3 , 7 - ジエン - 1 - イル) - 2 - メチル - 1 , 3 - ジオキソラン (Z - I K) をそれぞれ介して、同一の化合物である (R) - 6 , 1 0 - ジメチルウンデカン - 2 - オン (R - I I) がもたらされる。

10

【 0 1 9 8 】

図 6 の左側には、ステップ f₀) における、酸の存在下でアルコール (図 6 においては、エチレングリコールが示されている) を用いる、ステップ e) における異性体分離後に得られる (R , E) - 6 , 1 0 , 1 4 - トリメチルペンタデカ - 5 - エン - 2 - オン (E - R - I I I) のケタール (E - R - I I I K) の形成が示されている。次いで、ケタール (E - R - I I I K) 、好ましくは (R , E) - 2 - メチル - 2 - (4 , 8 , 1 2 - トリメチルトリデカ - 3 - エン - 1 - イル) - 1 , 3 - ジオキソランは、図 3 において考察されているとおり、ステップ f) において不斉水素化される。この不斉水素化の直接生成物は、不斉水素化されたケタール、すなわち、2 - メチル - 2 - ((4 R , 8 R) - 4 , 8 , 1 2 - トリメチルトリデシル) - 1 , 3 - ジオキソラン (R - I V K) であり、これは、ステップ f ') における酸性加水分解の後に、(6 R , 1 0 R) - 6 , 1 0 , 1 4 - トリメチルペンタデカン - 2 - オン (R - I V) をもたらす。図 6 の右側には、対応する反応スキームが、Z 異性体、すなわち、(R , Z) - 6 , 1 0 , 1 4 - トリメチルペンタデカ - 5 - エン - 2 - オン (Z - R - I I I) について示されており、ケタール中間体、好ましくは (Z , E) - 2 - メチル - 2 - (4 , 8 , 1 2 - トリメチルトリデカ - 3 - エン - 1 - イル) - 1 , 3 - ジオキソラン (Z - R - I I I K) を介して、同一の化合物である (6 R , 1 0 R) - 6 , 1 0 , 1 4 - トリメチルペンタデカン - 2 - オン (R - I V) がもたらされる。

20

【 0 1 9 9 】

[実施例]

本発明を、以下の実験によりさらに例示する。

30

【 0 2 0 0 】

[分析方法]

[6 , 1 0 - ジメチルウンデカ - 5 - エン - 2 - オン (D H G A) 、 (R) - 6 , 1 0 - ジメチルウンデカン - 2 - オン (T H G A) および (R) - 6 , 1 0 , 1 4 - トリメチルペンタデカ - 5 - エン - 2 - オン (R - T H F A) の E / Z 比および / または純度の G C 定量 :]

A g i l e n t 6 8 5 0 、カラム D B - 5 H T (3 0 m 、 0 . 2 5 m m 直径、 0 . 1 0 μ m フィルム厚) 、 1 0 7 k P a ヘリウムキャリアガス) 。サンプルを、ヘキサン中の溶液として、分割比 3 0 0 : 1 、インジェクタ温度 2 0 0 、検出器温度 3 5 0 で注入した。オープン温度プログラム : 1 0 0 (8 分間) 、 2 0 0 まで 1 0 / 分 (1 分間) 、 2 2 0 まで 2 0 / 分 (4 分間) 、ランタイム 2 4 分間。

40

【 0 2 0 1 】

[(6 R , 1 0 R) - 6 , 1 0 , 1 4 - トリメチルペンタデカン - 2 - オンの純度の G C 定量]

A g i l e n t 6 8 5 0 、カラム D B - 5 H T (3 0 m 、 0 . 2 5 m m 直径、 0 . 1 0 μ m フィルム厚) 、 1 1 5 k P a ヘリウムキャリアガス) 。サンプルを、ヘキサン中の溶液として、分割比 3 0 0 : 1 、インジェクタ温度 2 0 0 、検出器温度 3 5 0 で注入した。オープン温度プログラム : 1 2 0 (5 分間) 、 2 6 0 まで 1 4 / 分 (2 分間) 、 2 8 0 まで 2 0 / 分 (4 分間) 、ランタイム 2 2 分間。

50

【 0 2 0 2 】

[(3 R S , 7 R , 1 1 R) - 3 , 7 , 1 1 , 1 5 - テトラメチルヘキサデカ - 1 - エン - 3 - オール ((R , R) - イソフィトール) の純度の G C 定量]

F I D . A g i l e n t D B - 5 カラム (3 0 m , 0 . 3 2 m m 直径、 0 . 2 5 μ m フィルム厚) を備える A g i l e n t 6 8 5 0 機器、 2 5 p s i 分子水素キャリアガス。サンプルを、アセトニトリル中の溶液として、 5 0 : 1 の分割比で注入した。インジェクタ温度 : 2 5 0 、検出器温度 : 3 5 0 。オープン温度プログラム : 1 0 0 、 2 5 0 まで 4 / 分。

【 0 2 0 3 】

[6 , 1 0 - ジメチルウンデカ - 5 , 9 - ジエン - 2 - オンおよびケタールの E / Z 比および / または純度の G C 定量 :]

A g i l e n t 6 8 5 0 機器、カラム A g i l e n t D B - 5 (1 2 3 - 5 0 3 2 E , 3 0 m \times 0 . 3 2 m m 、フィルム 0 . 2 5 μ m) 、サンプルを、アセトニトリル中の溶液として、分割比 5 0 : 1 、インジェクタ 2 5 0 、検出器 3 5 0 で注入した。オープン温度プログラム : 1 0 0 、 2 5 0 まで 4 / 分、合計ランタイム 3 7 . 5 分間。

【 0 2 0 4 】

【表 2】

保持時間(t_R):	分
(E)-6,10-ジメチルウンデカ-5,9-ジエン-2-オン(E-GA)	11.0
E-GA-DM	14.8
E-GA-neo	20.5
E-GA-tfe	13.2, pc ¹
(Z)-6,10-ジメチルウンデカ-5,9-ジエン-2-オン(Z-GA)	10.6
Z-GA-DM	14.0, pc ¹
Z-GA-neo	19.5
E-DHGA-DM	14.1, pc ¹
E-DHGA-neo	19.6, pc ¹
E-DHGA-tfe	12.5
Z-DHGA-DM	13.0, pc ¹
Z-DHGA-neo	18.5, pc ¹
R,E-THFA-DM	24.2, pc ¹
R,E-THFA-neo	29.1
R,Z-THFA-DM	23.1, pc ¹
R,Z-THFA-neo	27.9
R-THGA-DM	13.1
R-THGA-neo	18.9
R-THGA-tfe	11.8
RR-C18-DM	decomp. ²
RR-C18-neo	28.5
RR-C18-tfe	21.4

¹pc = 部分的な分解

²decomp. = GC分析中における分解

【 0 2 0 5 】

[不斉水素化反応生成物の分析]

対応するジメチル、エチレングリコール、ネオペンチルおよびビス(トリフルオロエチル)ケタールを水性酸の存在下でケトンに加水分解し、ケトンに対して以下の方法を用いて転換率およびその立体異性体比を分析した。

【 0 2 0 6 】

水素化反応の転換率をキラルカラムを用いるガスクロマトグラフィによって判定した。

【 0 2 0 7 】

[転換方法 :]

F I D . A g i l e n t H P - 5 カラム (3 0 m、0 . 3 2 mm 直径、0 . 2 5 μ m フィルム厚) を備える A g i l e n t 7 8 9 0 A G C、2 5 p s i 分子水素キャリアガス。サンプルを、ジクロロメタン中の溶液として、1 0 : 1 の分割比で注入した。インジェクタ温度 : 2 5 0 、検出器温度 : 3 0 0 。オープン温度プログラム : 5 0 (2 分間)、次いで、3 0 0 まで 1 5 / 分、5 分間保持。

【 0 2 0 8 】

異性体比の判定のために、A . K n i e r z i n g e r , W . W a l t h e r , B . W e b e r , R . K . M u e l l e r , T . N e t s c h e r , H e l v . C h i m . A c t a 1 9 9 0 , 7 3 , 1 0 8 7 - 1 1 0 7 に記載されているとおり、水素化ケトン、
(+) - ジイソプロピル - O , O ' - ビス (トリメチルシリル) - L - タルトレートまたは
(-) - ジイソプロピル - O , O ' - ビス (トリメチルシリル) - D - タルトレートの
いずれかと、トリメチルシリルトリフレート [S i (C H ₃) ₃ (O S O ₂ C F ₃)] の
存在下で反応させて、ジアステレオ異性ケタールを形成することが可能である。ケタール
は、キラルカラムを用いるガスクロマトグラフィにより分析して、異性体比を判定可能で
ある。水素化ケトン、6 , 1 0 - ジメチルウンデカン - 2 - オンについては、D - (-)
- または L - (+) - ジイソプロピルタルトレートのいずれかを使用可である。6 , 1 0
, 1 4 - トリメチルペンタデカン - 2 - オンについては、L - (+) - ジイソプロピルタル
トレートを用いて、存在していた (6 R , 1 0 R) 異性体の量を計測することが可能で
ある。D - (-) - ジイソプロピルタルトレートを用いて、(6 S , 1 0 S) 異性体の量を
判定することが可能である。これにより、立体選択的水素化の選択性を間接的に判定可
能である。

【 0 2 0 9 】

[異性体の判定方法 :]

F A M E カラム用 F I D . A g i l e n t C P - S i l 8 8 (6 0 m、0 . 2 5 mm 直径、0 . 2 0 μ m フィルム厚) を備える A g i l e n t 6 8 9 0 N G C、1 6 p s i 分子水素キャリアガス。サンプルを、酢酸エチル中の溶液として、5 : 1 の分割比で注入した。インジェクタ温度 : 2 5 0 、F I D 検出器温度 : 2 5 0 。オープン温度プログラム : 1 6 5 (恒温、2 4 0 分間)。

【 0 2 1 0 】

以下の実験に示されている I r 錯体は、C h e m . S c i . , 2 0 1 0 , 1 , 7 2 - 7 8 における開示に従って調製される。

【 0 2 1 1 】

[実験 E 1 : 6 , 1 0 - ジメチルウンデカ - 5 - エン - 2 - オンの E / Z 異性体混合物の分離 (ステップ b)]

7 . 0 2 k g の 6 , 1 0 - ジメチルウンデカ - 5 - エン - 2 - オンを独国特許第 1 1 9 3 4 9 0 号明細書の実施例 1 0 に従って調製し、上記の G C 法により、(E) - 6 , 1 0 - ジメチルウンデカ - 5 - エン - 2 - オンおよび (Z) - 6 , 1 0 - ジメチルウンデカ - 5 - エン - 2 - オンの 5 7 % / 4 3 % 混合物 (9 9 % 純度) であると分析した。

【 0 2 1 2 】

この混合物を流下薄膜型エバポレータを備える蒸留器 (体積 : 9 リットル)、精留カラム (7 0 mm 内径、高さ 5 m) から構成される分離器具を用いて蒸留した。カラムは、高効率に構造化された充填物を備えるものであった (S u l z e r)。混合物を、およそ 5 m b a r の頂部圧力、および、1 0 5 ~ 1 1 2 の範囲内のカラム頂部の温度、および、約 1 2 5 の蒸留器の下部温度で精留した。還流比は 2 0 に調節した。

【 0 2 1 3 】

(Z) - 6 , 1 0 - ジメチルウンデカ - 5 - エン - 2 - オンを含有する画分 (Z 異性体の含有量 = 9 9 %、E 異性体 < 1 %)、ならびに、(E) - 6 , 1 0 - ジメチルウンデカ - 5 - エン - 2 - オンを含有する画分 (E 異性体の含有量 9 7 %、Z 異性体 < 3 %) を回収した。終了時に、(E) - 6 , 1 0 - ジメチルウンデカ - 5 - エン - 2 - オン (E 異性

体の含有量 = 99.5%、Z 異性体 = 0.5%) が蒸留器中に残留していることが分かった。

【0214】

[実験 E2 : 6, 10 - ジメチルウンデカ - 5 - エン - 2 - オンまたは 6, 10 - ジメチルウンデカ - 5, 9 - ジエン - 2 - オンの不斉水素化 (ステップ c)]

異性体 (E) - 6, 10 - ジメチルウンデカ - 5 - エン - 2 - オン (E - DHGA) (E / Z = 99.5 / 0.5) および (Z) - 6, 10 - ジメチルウンデカ - 5 - エン - 2 - オン (Z - DHGA) (Z / E = 99 / 1) の両方を不斉水素化し、以下の方法で相互を分離した。

【0215】

2 L のオートクレーブに、70 g (0.353 mol) の特定の異性体、700 mL の 2, 2, 2 - トリフルオロエタノール、および、表 2 に記載の、前記式において * で示される中心でキラリティーを有する無水ジクロロメタン (10 g) 中の式 (III - F) のキラルイリジウム錯体の溶液 (570 mg、0.356 mmol、0.1 mol%) を仕込んだ。オートクレーブを閉め、分子水素で 50 bar の圧力をかけた。反応混合物を 2 時間攪拌しながら 30 °C に加熱した。その後、圧力を解放し、溶剤を除去した。形成された生成物は (R) - 6, 10 - ジメチルウンデカン - 2 - オンである。形成された異性体の転換率、ならびに、量を上記のとおり判定したところ、結果は表 2 のとおりである。2 回の個別の不斉水素化の生成物は組み合わせた。

【0216】

【表 3】

	<i>E</i> -DHGA	<i>Z</i> -DHGA
Ir 錯体の式	III-F	III-F
*でのキラル Ir 錯体の立体配置	S	R
キラル Ir 錯体の量[mol-%]	0.1	0.1
転換率[%]	>99	>99
(R)-6,10-ジメチルウンデカン-2-オン[%]	95.8	93.3
(S)-6,10-ジメチルウンデカン-2-オン[%]	4.2	6.7

表2: *E*-DHGA および *Z*-DHGA の不斉水素化。

【0217】

さらなる実験において、0.25 mmol の (E) - 6, 10 - ジメチルウンデカ - 5, 9 - ジエン - 2 - オン (E - GA) または (E) - 6, 10 - ジメチルウンデカ - 5 - エン - 2 - オン (E - DHGA)、および、それぞれ、0.5 mol%、1 mol% の表 2 a に記載の式の Ir 錯体、および、1.25 mL の無水 (乾燥) ジクロロメタンをオートクレーブに入れた。オートクレーブを閉め、分子水素で 50 bar の圧力をかけた。攪拌下で、反応溶液を室温で 14 時間保持した。その後、圧力を解放し、溶剤を除去した。転換率を判定するために、粗生成物を、さらに精製することなく、キラルガスクロマトグラフィにより分析した。異性体の量を、上記の方法を用いて判定した。

【0218】

【表 4】

	1	2	3	4
	<i>E</i> -GA	<i>E</i> -GA	<i>E</i> -DHGA	<i>E</i> -DHGA
Ir錯体の式	III-F	III-C	III-D	III-C
*でのキラルIr錯体の立体配置	S	S	S	S
キラルIr錯体の量[mol-%]	0.5	0.5	1	1
転換率[%]	100	100	100	100
異性体-分布				
(6R)-6,10-ジメチルウンデカン-2-オン[%]	96.5	>98	98.6	98.9
(6S)-6,10-ジメチルウンデカン-2-オン[%]	3.5	<2	1.4	1.1

表2a: *E*-GAまたは*E*-DHGAの不斉水素化。

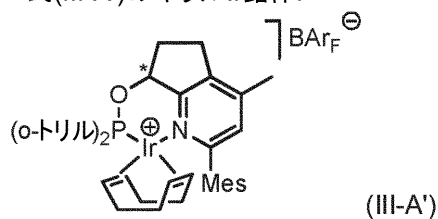
【0219】

さらなる2つの実験において、オートクレーブ中に、0.25 mmolの(*E*)-6,10-ジメチルウンデカ-5-エン-2-オン(*E*-DHGA)または(*Z*)-6,10-ジメチルウンデカ-5-エン-2-オン(*Z*-DHGA)、および、表2bまたは表2cまたは表2dに記載の式のIr錯体1mol%、ならびに、表2bまたは表2cに示されている1.25 mlの無水(乾燥)溶剤を入れた。オートクレーブを閉め、分子水素で50 barの圧力をかけた。攪拌下で、反応溶液を室温で16時間保持した。その後、圧力を解放し、溶剤を除去した。転換率を判定するために、粗生成物を、さらに精製することなく、キラルガスクロマトグラフィにより分析した。異性体の量を、上記の方法を用いて判定した。

【0220】

【表 5】

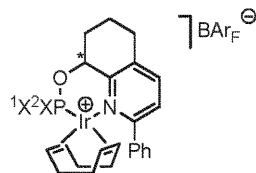
	5	6	7	8
	<i>E</i> -DHGA	<i>E</i> -DHGA	<i>E</i> -DHGA	<i>E</i> -DHGA
Ir錯体の式	III-D	III-C	III-D	III-A' ²
*でのキラルIr錯体の立体配置	R	S	R	S
キラルIr錯体の量[mol-%]	1	1	1	1
溶剤 ¹	TFE	DCM	DCM	DCM
転換率[%]	>99	>99	>99	>99
異性体-分布				
(6R)-6,10-ジメチルウンデカン-2-オン[%]	0.7	98.9	1.4	89.1
(6S)-6,10-ジメチルウンデカン-2-オン[%]	99.3	1.1	98.6	10.9

表2b: 異なるIr錯体を伴う*E*-DHGAの不斉水素化。¹TFE = 2,2,2-トリフルオロエタノール; DCM = ジクロロメタン²式(III-A')のキラルIr錯体:

【 0 2 2 1 】

【表 6】

	9	10	11
	<i>E</i> -DHGA	<i>E</i> -DHGA	<i>E</i> -DHGA
Ir錯体の式 ¹ においてX ¹ = X ²			
*でのキラルIr錯体の立体配置	(S)	(S)	(S)
キラルIr錯体の量[mol-%]	1	1	1
溶剤 ¹	DCM	DCM	DCM
転換率[%]	>99	>99	>99
異性体-分布			
(6R)-6,10-ジメチルウンデカン-2-オン[%]	94.5	94.2	90.6
(6S)-6,10-ジメチルウンデカン-2-オン[%]	5.5	5.8	9.4

表2c: *E*-DHGAの異なるIr錯体による不斉水素化。¹ 下記式のキラルIr錯体² TFE = 2,2,2-トリフルオロエタノール; DCM = ジクロロメタン

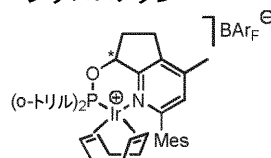
【 0 2 2 2 】

【表 7】

	12	13	14	15
	Z-DHGA	Z-DHGA	Z-DHGA	Z-DHGA
Ir錯体の式	III-D	III-D	III-C	III-A' ²
*でのキラルIr錯体の立体配置	R	S	S	S
キラルIr錯体の量[mol-%]	1	1	1	1
溶剤 ¹	TFE	DCM	DCM	DCM
転換率[%]	>99	>99	>99	>99
異性体-分布				
(6R)-6,10-ジメチルウンデカン-2-オン[%]	99.3	1.7	2.1	11.1
(6S)-6,10-ジメチルウンデカン-2-オン[%]	0.7	98.3	97.9	88.9

表2d: Z-DHGAの異なるIr錯体による不斉水素化。

¹TFE = 2,2,2-トリフルオロエタノール; DCM = ジクロロメタン



²式(III-A')のキラルIr錯体:

【 0 2 2 3 】

[実験 E 2 a : 6 , 1 0 - ジメチルウンデカ - 5 - エン - 2 - オンまたは 6 , 1 0 - ジメチルウンデカ - 5 , 9 - ジエン - 2 - オンのケタールの調製 (ステップ c₀)]

[a) ジメチルケタールの調製]

6 , 1 0 - ジメチルウンデカ - 5 - エン - 2 - オンまたは 6 , 1 0 - ジメチルウンデカ - 5 , 9 - ジエン - 2 - オン (1 7 0 . 5 m m o l) をトリメチルオルトギ酸エステル (5 0 . 8 m l , 4 9 . 2 g , 4 5 1 m m o l , 2 . 6 5 当量) に添加し、5 に冷却した。MeOH (1 6 m l) 中の硫酸 (9 6 % , 3 2 . 3 m g , 0 . 2 9 m m o l , 0 . 2 m o l %) を 5 分間以内に添加した。その後、この反応を還流 (6 5 I T) に 3 時間加熱した。冷却した後、薄層クロマトグラフィ (T L C) による分析は完全な転換を示した。NaOMe (0 . 2 4 m L の MeOH 中の 2 5 % 溶液) を添加して酸を中和した。混合物を減圧中で濃縮し、その後、ヘキサン (5 0 m L) で希釈した。現れた沈殿物をろ出し、濾液を濃縮した。粗生成物を蒸留により精製して、所望のジメチルケタールを得た。

【 0 2 2 4 】

ケタールの特性付けを以下に詳細に示す。

【 0 2 2 5 】

10

20

30

【表 8】

	<i>E</i> -GA-DM	<i>Z</i> -GA-DM	<i>E</i> -DHGA-DM	<i>Z</i> -DHGA-DM
ケトン	(<i>E</i>)-6,10-ジメチル ウンデカ-5,9- ジエン-2-オン	(<i>Z</i>)-6,10-ジメチル ウンデカ-5,9- -ジエン-2-オン	(<i>E</i>)-6,10-ジメチル ウンデカ-5-エン- 2-オン	(<i>Z</i>)-6,10-ジメチル ウンデカ-5-エン- 2-オン
ケタール	(<i>E</i>)-10,10- ジメトキシ-2,6- ジメチルウンデカ- 2,6-ジエン	(<i>Z</i>)-10,10- ジメトキシ-2,6- ジメチルウンデカ- 2,6-ジエン	(<i>E</i>)-2,2-ジメトキシ- 6,10-ジメチル ウンデカ-5-エン	(<i>Z</i>)-2,2-ジメトキシ- 6,10-ジメチル ウンデカ-5-エン
収率[%]	87	73	91	98
E/Z	99.4/0.6	1.6/98.4	95.4/4.6	0.4/99.6

表2d(i):ジメチルケタールの調製。

【 0 2 2 6 】

[特性付けデータ :]

[(*E*) - 1 0 , 1 0 - ジメトキシ - 2 , 6 - ジメチルウンデカ - 2 , 6 - ジエン (*E* - GA - DM)]

¹H NMR (3 0 0 MHz , CDCl₃) : 1 . 2 6 (s , 3 H) , 1 . 5 8 (s , 3 H) , 1 . 6 0 (s , 3 H) , 1 . 6 0 ~ 1 . 6 5 (m , 2 H) と重畳 , 1 . 6 6 (b r s , 3 H) , 1 . 9 2 ~ 2 . 0 9 (m , 6 H) , 3 . 1 7 (s , 6 H) , 5 . 0 2 ~ 5 . 1 4 (m , 2 H) ppm.

¹³C NMR (7 5 MHz , CDCl₃) : 1 5 . 9 (1 C) , 1 7 . 6 (1 C) , 2 0 . 8 (1 C) , 2 2 . 8 (1 C) , 2 5 . 6 (1 C) , 2 6 . 6 (1 C) , 3 6 . 4 (1 C) , 3 9 . 6 (1 C) , 4 7 . 9 (2 C) , 1 0 1 . 4 (1 C) , 1 2 3 . 8 (1 C) , 1 2 4 . 2 (1 C) , 1 3 1 . 2 (1 C) , 1 3 5 . 1 (1 C) ppm.

MS (EI , m / z) : 2 4 0 (M⁺ , < 1) , 2 2 5 . 3 [(M - CH₃)⁺ , 1] , 2 0 9 . 3 [(M - CH₃O)⁺ , 2 0] , 1 9 3 . 3 (8) , 1 7 6 . 2 (1 8) , 1 6 1 . 2 (1 6) , 1 3 9 . 2 (2 0) , 1 2 3 . 2 (1 4) , 1 0 7 . 2 (7 5) , 8 9 . 2 (1 0 0) , 6 9 . 2 (6 5) , 4 1 . 1 (5 6) .

IR (cm⁻¹) : 2 9 2 8 (m) , 2 8 5 7 (w) , 2 8 2 8 (w) , 1 6 7 0 (w) , 1 4 5 2 (m) , 1 3 7 6 (s) , 1 3 4 5 (w) , 1 3 0 2 (w) , 1 2 6 2 (w) , 1 2 2 2 (w) , 1 1 9 6 (m) , 1 1 7 2 (m) , 1 1 2 3 (s) , 1 1 0 2 (s) , 1 0 5 3 (s) , 9 8 5 (w) , 9 2 9 (w) , 8 5 4 (s) , 7 4 4 (w) , 6 1 9 (w) .

【 0 2 2 7 】

[(*Z*) - 1 0 , 1 0 - ジメトキシ - 2 , 6 - ジメチルウンデカ - 2 , 6 - ジエン (*Z* - GA - DM)]

¹H NMR (3 0 0 MHz , CDCl₃) : 1 . 2 7 (s , 3 H) , 1 . 5 6 ~ 1 . 6 5 (m , 5 H) , 1 . 6 8 (b r s , 6 H) , 1 . 9 6 ~ 2 . 0 9 (m , 6 H) , 3 . 1 7 (s , 6 H) , 5 . 1 1 (t , J = 7 . 2 Hz , 2 H) ppm.

¹³C NMR (7 5 MHz , CDCl₃) : 1 7 . 6 (1 C) , 2 0 . 9 (1 C) , 2 2 . 7 (1 C) , 2 3 . 3 (1 C) , 2 5 . 7 (1 C) , 2 6 . 6 (1 C) , 3 1 . 9 (1 C) , 3 6 . 7 (1 C) , 4 8 . 0 (2 C) , 1 0 1 . 4 (1 C) , 1 2 4 . 2 (1 C) , 1 2 4 . 6 (1 C) , 1 3 1 . 5 (1 C) , 1 3 5 . 4 (1 C) ppm.

MS (EI , m / z) : カラムにおける分解のために GC - MS は入手しなかった。

IR (cm⁻¹) : 2 9 4 3 (m) , 2 8 5 8 (w) , 2 8 2 8 (w) , 1 4 5 1 (m) , 1 3 7 6 (m) , 1 3 4 8 (w) , 1 3 0 1 (w) , 1 2 6 1 (w) , 1 1 9 7 (m) , 1 1 7 2 (m) , 1 1 5 3 (w) , 1 1 2 0 (s) , 1 0 9 8 (m) , 1 0 5 3 (s)

10

20

30

40

50

, 9 2 9 (w), 8 5 4 (m), 8 3 3 (m), 7 4 5 (w), 6 2 2 (w)。

【0228】

[(E)-2, 2 - ジメトキシ - 6, 10 - ジメチルウンデカ - 5 - エン (E - DHGA - DM)]

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 0.83 (d, $J = 6.6$ Hz, 6 H), 1.02 ~ 1.13 (m, 2 H), 1.24 (s, 3 H), 1.27 ~ 1.39 (m, 2 H), 1.49 (tqq, $J = 6.4, 6.4, 6.4$ Hz, 1 H), 1.53 ~ 1.63 (m, 2 H) と重畳, 1.56 (s, 3 H) と重畳, 1.87 ~ 2.03 (m, 4 H), 3.13 (s, 6 H), 5.07 (tq, $J = 7.0, 1.4$ Hz, 1 H) ppm。

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): 16.1 (1C), 21.2 (1C), 23.0 (2C), 23.2 (1C), 26.0 (1C), 28.2 (1C), 36.9 (1C), 39.0 (1C), 40.2 (1C), 48.3 (2C), 101.8 (1C), 124.0 (1C), 135.9 (1C) ppm。

MS (EI, m/z): カラムにおける分解のために GC - MS は入手しなかった。

IR (cm^{-1}): 2953 (s), 2931 (s), 2870 (m), 2828 (m), 2108 (w), 1668 (w), 1460 (m), 1377 (s), 1367 (m), 1345 (w), 1301 (w), 1262 (m), 1221 (m), 1198 (m), 1172 (s), 1119 (s), 1100 (s), 1077 (s), 1053 (s), 967 (w), 927 (w), 854 (w), 796 (w), 739 (w), 620 (w)。

【0229】

[(Z)-2, 2 - ジメトキシ - 6, 10 - ジメチルウンデカ - 5 - エン (Z - DHGA - DM)]

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 0.88 (d, $J = 6.6$ Hz, 6 H), 1.12 ~ 1.21 (m, 2 H), 1.28 (s, 3 H), 1.32 ~ 1.43 (m, 2 H), 1.53 (dsp, $J = 6.6, 6.6$ Hz, 1 H), 1.57 ~ 1.66 (m, 2 H), 1.68 (q, $J = 1.1$ Hz, 3 H), 1.94 ~ 2.06 (m, 4 H), 3.18 (s, 6 H), 5.10 (t, $J = 6.8$ Hz, 1 H) ppm。

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): 20.9 (1C), 22.6 (2C), 22.7 (1C), 23.3 (1C), 25.8 (1C), 27.9 (1C), 31.9 (1C), 36.8 (1C), 38.9 (1C), 48.0 (2C), 101.5 (1C), 124.3 (1C), 135.9 (1C) ppm。

MS (EI, m/z): カラムにおける分解のために GC - MS は得られなかった。

IR (cm^{-1}): 2953 (s), 2870 (w), 2828 (w), 1461 (w), 1376 (m), 1301 (w), 1261 (w), 1205 (m), 1172 (m), 1119 (m), 1097 (m), 1074 (m), 1053 (s), 1022 (w), 927 (w), 854 (m), 738 (w), 621 (w)。

【0230】

[b) エチレングリコールケタールの調製]

窒素下で、反応容器に、グリコール (112 mL、125 g、2.1 mol)、p - トルエンスルホン酸一水和物 (0.150 g、0.5774 mmol)、および、0.5 mol の (E) - 6, 10 - ジメチルウンデカ - 5 - エン - 2 - オンまたは (Z) - 6, 10 - ジメチルウンデカ - 5 - エン - 2 - オンのいずれかを仕込んだ。この混合物を、周囲温度で、5 時間、減圧下 (0.39 mbar) で攪拌した。減圧を維持しながら、温度をゆっくりと 40 に昇温した。ケトンの 95 % を超える転換率では、温度をさらに高くして、グリコールを穏やかに蒸留し、99 % を超える転換率が達成されるまで継続した。

【0231】

室温で、生成物をトリエチルアミンのヘプタン中の溶液 (2 mL トリエチルアミン / L ヘプタン) により抽出した。グリコール相を分離し、ヘプタン層を水中の NaHCO_3 溶液で洗浄した。ヘプタン相の分離、無水 Na_2SO_4 での乾燥、ろ過、減圧中での溶剤の

除去により、粗ケタールを得た。このケタールを蒸留によりさらに精製した。対応するケタールを ^1H -NMR により同定した。

【 0 2 3 2 】

【 表 9 】

	<i>E</i> -DHGA-エン	<i>Z</i> -DHGA-エン
ケトン	(<i>E</i>)-6,10-ジメチルウンデカ-5-エン-2-オン	(<i>Z</i>)-6,10-ジメチルウンデカ-5-エン-2-オン
ケタール	(<i>E</i>)-2-(4,8-ジメチルノン-3-エン-1-イル)-2-メチル-1,3-ジオキソラン	(<i>Z</i>)-2-(4,8-ジメチルノン-3-エン-1-イル)-2-メチル-1,3-ジオキソラン
収率[%]	88	87

10

表2d(ii):エチレングリコールケタールの調製。

【 0 2 3 3 】

[特性付けデータ :]

[(*E*) - 2 - (4 , 8 - ジメチルノン - 3 - エン - 1 - イル) - 2 - メチル - 1 , 3 - ジオキソラン (*E* - D H G A - エン)]

^1H NMR (300 MHz , CDCl_3) 5 . 1 2 (t , 1 H) , 3 . 9 5 (m , 4 H) , 2 . 2 ~ 2 (m , 2 H) , 1 . 9 4 (t , 2 H) , 1 . 8 ~ 1 . 3 (m , 1 1 H) , 1 . 2 ~ 1 . 0 (m , 2 H) , 0 . 8 7 (d , 6 H) p p m .

20

【 0 2 3 4 】

[(*Z*) - 2 - (4 , 8 - ジメチルノン - 3 - エン - 1 - イル) - 2 - メチル - 1 , 3 - ジオキソラン (*Z* - D H G A - エン)]

^1H NMR (300 MHz , CDCl_3) 5 . 1 2 (t , 1 H) , 3 . 9 4 (m , 4 H) , 2 . 1 5 ~ 1 . 9 (m , 4 H) , 1 . 7 ~ 1 . 4 5 (m , 6 H) , 1 . 4 4 ~ 1 . 2 7 (m , 5 H) , 1 . 2 3 ~ 1 . 0 8 (m , 2 H) , 0 . 8 8 (d , 6 H) p p m .

【 0 2 3 5 】

[c) ネオペンチルグリコールケタールの調製]

30

表 2 d (i i i) 中に示すケトン (90 . 7 mmol) 、 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - プロパンジオール (ネオペンチルグリコール、32 . 4 g 、 283 mmol 、 3 . 4 当量) および *p* - トルエンスルホン酸一水和物 (60 mg 、 0 . 31 mmol 、 0 . 3 mol %) をトルエン (300 mL) 中に懸濁させた。この反応を 90 に加熱したところ、均質な溶液が形成された。その後、75 で、トルエンをゆっくりと蒸発させる (4 時間でおおよそ 100 mL) ために注意深く減圧 (先ず 63 mbar で、次いで 24 mbar) した。4 時間後、薄層クロマトグラフィ (TLC) による分析はケトンの完全な転換を示した。この反応を室温に冷却し、ヘプタン (300 mL) で希釈したところ過剰量のネオペンチルグリコールが析出した。沈殿物をろ出した (17 . 4 g wet) 。濾液を Et_3N (1 mL) で処理し、続いて、 NaHCO_3 水溶液 (2 . 4 % w / w 、 2 × 300 mL) で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、減圧中で濃縮した。粗生成物を蒸留により精製し、所望のネオペンチルケタールを得た。ケタールの特性付けを以下に詳細に示す。

40

【 0 2 3 6 】

【表 10】

	<i>E</i> -GA- <i>neo</i>	<i>Z</i> -GA- <i>neo</i>	<i>E</i> -DHGA- <i>neo</i>	<i>Z</i> -DHGA- <i>neo</i>
ケトン	(E)-6,10-ジメチル ウンデカ-5,9- ジエン-2-オン	(Z)-6,10-ジメチル ウンデカ-5,9- ジエン-2-オン	(E)-6,10-ジメチル ウンデカ-5-エン- 2-オン	(Z)-6,10-ジメチル ウンデカ-5-エン-2 -オン
ケタール	(E)-2-(4,8-ジメチル ノナ-3,7-ジエン- 1-イル)-2,5,5- トリメチル-1,3- ジオキサン	(Z)-2-(4,8-ジメチル ノナ-3,7-ジエン-1- イル)-2,5,5-トリメチル -1,3-ジオキサン	(E)-2-(4,8-ジメチル ノン-3-エン-1-イル) -2,5,5-トリメチル- 1,3-ジオキサン	(Z)-2-(4,8-ジメチル ノン-3-エン-1-イル) -2,5,5-トリメチル- 1,3-ジオキサン
収率[%]	78	87	89	84
E/Z	99.4/0.6	1.7/98.3	95.3/4.7	1.6/98.4

表2d(iii): ネオペンチルグリコールケタールの調製。

【 0 2 3 7 】

[特性付けデータ :]

[(E) - 2 - (4 , 8 - ジメチルノナ - 3 , 7 - ジエン - 1 - イル) - 2 , 5 , 5 - ト
リメチル - 1 , 3 - ジオキサン (E - G A - n e o)]
 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz , CDCl_3) : 0 . 9 2 (s , 3 H) , 0 . 9 9 (s , 3 H) , 1 . 3 7 (s , 3 H) , 1 . 5 9 (s , 3 H) , 1 . 6 1 (s , 3 H) , 1 . 6 7 (s , 3 H) , 1 . 6 8 \sim 1 . 7 5 (m , 2 H) , 1 . 9 4 \sim 2 . 1 5 (m , 6 H) , A B シグナル ($J_{AB} = 11.3 \text{ Hz}$, 4 H) , 5 . 0 5 \sim 5 . 1 7 (m , 2 H) ppm。

 $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz , CDCl_3) : 15 . 9 (1 C) , 17 . 6 (1 C) , 20 . 8 (1 C) , 22 . 0 (1 C) , 22 . 6 (1 C) , 22 . 7 (1 C) , 25 . 6 (1 C) , 26 . 7 (1 C) , 29 . 9 (1 C) , 37 . 3 (1 C) , 39 . 6 (1 C) , 70 . 3 (2 C) , 98 . 8 (1 C) , 124 . 1 (1 C) , 124 . 3 (1 C) , 131 . 2 (1 C) , 135 . 1 (1 C) ppm。

 MS (EI, m/z) : 280 (M^+ , 3) , 265 [($\text{M} - \text{CH}_3$) $^+$, 14] , 176 (21) , 129 [($\text{C}_7\text{H}_{13}\text{O}_2$) $^+$, 100] , 69 (63) , 43 (43) 。

 $\text{IR (cm}^{-1}\text{)}$: 2954 (m) , 2925 (m) , 2858 (m) , 2731 (w) , 1720 (w) , 1669 (w) , 1473 (w) , 1450 (m) , 1394 (m) , 1372 (m) , 1349 (w) , 1306 (w) , 1271 (w) , 1249 (m) , 1211 (m) , 1186 (m) , 1123 (s) , 1088 (s) , 1043 (m) , 1021 (m) , 984 (w) , 950 (w) , 925 (w) , 907 (w) , 862 (m) , 837 (w) , 792 (w) , 742 (w) , 677 (w) , 667 (w) 。

【 0 2 3 8 】

[(Z) - 2 - (4 , 8 - ジメチルノナ - 3 , 7 - ジエン - 1 - イル) - 2 , 5 , 5 - ト
リメチル - 1 , 3 - ジオキサン (Z - G A - n e o)]
 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz , CDCl_3) : 0 . 9 1 (s , 3 H) , 0 . 9 7 (s , 3 H) , 1 . 3 5 (s , 3 H) , 1 . 6 0 (s , 3 H) , 1 . 6 7 (b r s , 3 H) が重畳した 1 . 6 4 \sim 1 . 7 4 (m , 5 H) , 1 . 9 9 \sim 2 . 1 8 (m , 6 H) , A B シグナル ($J_{AB} = 11.3 \text{ Hz}$, 4 H) , 5 . 0 7 \sim 5 . 1 6 (m , 2 H) ppm。

 $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz , CDCl_3) : 17 . 5 (1 C) , 20 . 9 (1 C) , 21 . 3 (1 C) , 21 . 9 (1 C) , 22 . 5 (1 C) , 22 . 6 (1 C) , 23 . 3

10

20

30

40

50

(1C), 25.7(1C), 26.6(1C), 29.9(1C), 31.8(1C), 37.5(1C), 70.3(1C), 98.7(1C), 124.3(1C), 124.9(1C), 131.4(1C), 135.2(1C) ppm.

MS(EI, m/z): 280(M⁺, 3), 265[(M - CH₃)⁺, 13], 176(19), 129[(C₇H₁₃O₂)⁺, 100], 107(15), 69(62), 43(39).

IR(cm⁻¹): 2954(m), 2927(m), 2858(m), 2729(w), 1721(w), 1671(w), 1473(m), 1450(m), 1394(m), 1374(m), 1349(w), 1315(w), 1271(m), 1249(m), 1211(m), 1187(m), 1149(w), 1120(s), 1086(s), 1043(m), 1021(m), 985(w), 951(m), 925(w), 907(m), 857(m), 833(m), 792(w), 743(w), 677(w), 667(w).

【0239】

[(E)-2-(4,8-ジメチルノン-3-エン-1-イル)-2,5,5-トリメチル-1,3-ジオキサン(E-DHGA-neo)]

¹H NMR(300MHz, CDCl₃): 0.87(d, J = 6.6 Hz, 6H), 0.93(s, 3H), 1.00(s, 3H), 1.06~1.22(m, 2H), 1.38(s, 3H)が重畳した1.31~1.43(m, 2H), 1.53(tqq, J = 6.6, 6.6, 6.6 Hz, 1H), 1.61(br s, 3H), 1.65~1.77(m, 2H), 1.94(t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.05~2.17(m, 2H), ABシグナル(_A = 3.46, _B = 3.54, J_{AB} = 11.4 Hz, 4H), 5.13(tq, J = 7.1, 1.1 Hz, 1H) ppm.

¹³C NMR(75MHz, CDCl₃): 15.8(1C), 20.9(1C), 22.0(1C), 22.59(1C), 22.63(2C), 22.7(1C), 25.7(1C), 27.9(1C), 29.9(1C), 37.3(1C), 38.6(1C), 39.9(1C), 70.3(2C), 98.8(1C), 123.8(1C), 135.6(1C) ppm.

MS(EI, m/z): 282(M⁺, 5), 267[(M - CH₃)⁺, 10], 129(100), 95(14), 69(36), 43(32).

IR(cm⁻¹): 2953(s), 2929(m), 2868(m), 1720(w), 1468(m), 1394(m), 1381(m), 1368(m), 1349(w), 1306(w), 1270(w), 1250(m), 1211(m), 1187(w), 1118(s), 1087(s), 1066(m), 1044(m), 1022(m), 950(m), 925(w), 907(m), 862(m), 791(w), 739(w), 677(w), 666(w).

【0240】

[(Z)-2-(4,8-ジメチルノン-3-エン-1-イル)-2,5,5-トリメチル-1,3-ジオキサン(Z-DHGA-neo)]

¹H NMR(300MHz, CDCl₃): 0.87(d, J = 6.6 Hz, 6H), 0.93(s, 3H), 0.97(s, 3H), 1.10~1.20(m, 2H), 1.36(s, 3H)が重畳した1.34~1.41(m, 3H), 1.53(tqq, J = 6.6, 6.6, 6.6 Hz, 1H), 1.67(q, J = 1.5 Hz, 3H)が重畳した1.64~1.75(m, 2H), 1.95~2.15(m, 4H), ABシグナル(_A = 3.46, _B = 3.51, J_{AB} = 11.1 Hz, 4H), 5.12(br t, J = 7.2 Hz, 1H).

¹³C NMR(75MHz, CDCl₃): 21.1(1C), 22.0(1C), 22.61(3C), 22.65(1C), 23.4(1C), 25.7(1C), 27.9(1C), 29.9(1C), 31.9(1C), 37.2(1C), 38.8(1C), 70.3(2C), 98.8(1C), 124.6(1C), 135.8(1C)

10

20

30

40

50

p p m.

MS (EI, m/z): 282 (M^+ , 6), 267 [$(M - CH_3)^+ 11$], 129 (100), 95 (14), 69 (35), 43 (32).

IR (cm^{-1}): 2953 (s), 2867 (m), 1722 (w), 1468 (m), 1394 (m), 1368 (m), 1349 (w), 1306 (w), 1270 (w), 1250 (m), 1211 (m), 1189 (w), 1116 (s), 1086 (s), 1043 (m), 1022 (m), 951 (m), 925 (w), 907 (m), 856 (m), 792 (w), 739 (w), 677 (w), 667 (w).

【0241】

[d) ビス(トリフルオロエチル)ケタールの調製]

攪拌棒を伴う250 mL三首フラスコを高真空で乾燥させ(250 でヒートガン使用)、次いで、冷却させ、アルゴンでフラッシュし、1, 1, 1トリフルオロエタノール(TFE)(40 mL)をアルゴン下で仕込んだ。このフラスコを、トリメチルアルミニウム(ヘプタン中に2 M、20.0 mL、40.0 mmol、1.95当量)を60分間以内に滴下しながら氷浴で冷却して温度を22 未満に維持した。数分後に二相(TFE/ヘプタン)混合物は再び清透になり、室温でさらに20分間攪拌した。20.7 mmolの(E)-10, 10-ジメトキシ-2, 6-ジメチルウンデカ-2, 6-ジエン(E-GA-DM)または(E)-2, 2-ジメトキシ-6, 10-ジメチルウンデカ-5-エン(E-DHGA-DM)(上記のとおり調製したものを)、室温で5分間に滴下した。1.5時間後、GC分析は、出発材料の完全な転換を示した。反応を酒石酸ナトリウムカリウムの水(100 mL)中の半飽和溶液で失活させ、2時間室温で攪拌し、最後に、n-ヘキサン(200 mL)で希釈した。有機相を分離し、n-ヘキサンで抽出し(2×100 mL)、MgSO₄で乾燥させ、濃縮した。粗生成物を、カラムクロマトグラフィにより精製した(中性アルミニウム酸化物、溶離液:n-ヘキサン)。ケタールの特性付けを以下に詳細に示す。

【0242】

【表11】

	<i>E</i> -GA-tfe	<i>E</i> -DHGA-tfe
ジメチルケタール (反応体)	<i>E</i> -GA-DM	<i>E</i> -DHGA-DM
ケタール	(E)-2,6-ジメチル-10,10-ビス(2,2,2-トリフル オロエトキシ)ウンデカ-2,6-ジエン	(E)-6,10-ジメチル-2,2-ビス(2,2,2- トリフルオロエトキシ)ウンデカ-5-エン
収率[%]	85	74
E/Z	99.4/0.6	95.0/5.0

表2d(iv):ビス(トリフルオロエチル)ケタールの調製。

【0243】

[特性付けデータ:]

[(E)-2, 6-ジメチル-10, 10-ビス(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)ウンデカ-2, 6-ジエン(E-GA-tfe)]

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 1.41 (s, 3H), 1.62 (br s, 6H), 1.67~1.76 (m, 2H), 1.69 (q, J = 0.9 Hz, 3H)と重畳, 1.93~2.15 (m, 6H), 3.73~3.97 (m, 4H), 5.02~5.18 (m, 2H) p p m.

¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃): 15.9 (1C), 17.6 (1C), 21.3 (1C), 22.6 (1C), 25.7 (1C), 26.6 (1C), 36.9 (1C), 39.6 (1C), 59.3 (q, J_{C, F} = 35.0 Hz, 2C), 10

3.4 (1C), 124.0 (q, $J_{C,F} = 275.0 \text{ Hz}$, 2C), 122.7 (1C), 124.1 (1C), 131.5 (1C), 136.2 (1C) ppm。

MS (EI, m/z): 361 [(M-CH₃)⁺, 1], 276 [(M-TFE)⁺, 15], 225 [(CF₃CH₂O)₂C-CH₃)⁺, 86], 207 (20), 153 (18), 136 (58), 107 (80), 69 (100), 41 (40)。

IR (cm⁻¹): 2927 (w), 2859 (w), 1459 (w), 1419 (w), 1385 (w), 1281 (s), 1223 (w), 1156 (s), 1133 (s), 1081 (s), 971 (s), 889 (m), 860 (w), 845 (w), 678 (w), 663 (w)。

【0244】

[(E)-6, 10-ジメチル-2, 2-ビス(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)ウンデカ-5-エン(E-DHGA-tfe)]

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): 0.88 (d, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 6H), 1.11~1.17 (m, 2H), 1.35~1.40 (m, 2H), 1.41 (s, 3H), 1.54 (qq, $J = 6.7, 6.7, 6.7 \text{ Hz}$, 1H), 1.61 (br s, 3H), 1.69~1.73 (m, 2H), 1.95 (t, $J = 7.7 \text{ Hz}$, 2H), 2.03~2.09 (m, 2H), 3.78~3.91 (m, 4H), 5.09 (tq, $J = 7.1, 1.3 \text{ Hz}$, 1H) ppm。

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃): 14.1 (1C), 15.8 (1C), 21.3 (1C), 22.56 (1C), 22.61 (1C), 25.6 (1C), 27.9 (1C), 37.0 (1C), 38.6 (1C), 39.8 (1C), 59.2 (q, $J_{C,F} = 35.0 \text{ Hz}$, 2C), 103.4 (1C), 124.0 (q, $J_{C,F} = 277.0 \text{ Hz}$, 2C), 122.4 (1C), 136.7 (1C) ppm。

MS (EI, m/z): 363 [(M-CH₃)⁺, 1], 278 [(M-TFE)⁺, 22], 225 [(CF₃CH₂O)₂C-CH₃)⁺, 60], 193 (100), 153 (13), 127 (11), 83 (CF₃CH₂)⁺, 25), 69 (13), 43 (17)。

IR (cm⁻¹): 2956 (w), 2933 (w), 2872 (w), 1462 (w), 1419 (w), 1385 (w), 1368 (w), 1281 (s), 1223 (w), 1156 (s), 1134 (s), 1081 (s), 971 (s), 889 (m), 860 (w), 845 (w), 679 (w), 663 (m)。

【0245】

[実験E2b: 6, 10-ジメチルウンデカ-5-エン-2-オンまたは6, 10-ジメチルウンデカ-5, 9-ジエン-2-オンのケタールの不斉水素化]

オートクレープに、表2e~表2hに示されている6, 10-ジメチルウンデカ-5, 9-ジエン-2-オンまたは6, 10-ジメチルウンデカ-5-エン-2-オンの0.5 mmolのケタール、表2e~表2hに示されている4 gの溶剤、および、表2e~表2hに示されている、前記式において*で示される中心でキラリティーを有する式(III-F)のキラリイリジウム錯体の溶液を、表2e~表2hに示されている量で仕込んだ。オートクレープを閉め、分子水素を30 barの圧力で印加した。反応混合物を室温で16時間攪拌した。その後、圧力を解放し、溶剤を除去した。

【0246】

水素化ケタールの特性付けを以下に示す。

【0247】

10

20

30

40

【表 1 2】

	16	17	18	19
ケタール/ケトン	<i>E-GA</i>	<i>E-GA-DM</i>	<i>E-GA-neo</i>	<i>E-GA-neo</i>
Ir錯体の式	<i>III-F</i>	<i>III-F</i>	<i>III-F</i>	<i>III-F</i>
*でのキラルIr錯体の立体配置	(S)	(S)	(S)	(S)
キラルIr錯体の量[mol-%]	0.5	0.5	0.5	0.5
溶剤 ¹	DCM	<i>TFE</i>	DCM	<i>TFE</i>
水素化ケタール/ケトン	<i>R-THGA</i>	<i>R-THGA-DM</i>	<i>R-THGA-neo</i>	<i>R-THGA-neo</i>
転換率[%]	100	>99	>99	>99
異性体-分布 ^{2,3}				
(R) [%]	96.5	95.3	97.5	98.4
(S) [%]	3.5	4.7	2.5	1.6

表2e: E-6,10-ジメチルウンデカ-5,9-ジエン-2-オン(*E-GA*)の異なるケタールの不斉水素化。条件:ケタール0.5 mmol、溶剤4g、圧力p(H₂) = 30 bar、室温で16時間攪拌。¹TFE = 2,2,2-トリフルオロエタノール; DCM = ジクロロメタン²(R)はR異性体を指し、(S)は、6,10-ジメチルウンデカン-2-オンの対応するケタールのS異性体を指す³はケタールの加水分解後にケトンと判定

【表 1 3】

	20	21	22	23
ケタール	<i>Z-GA-DM</i>	<i>Z-GA-DM</i>	<i>Z-GA-neo</i>	<i>Z-GA-neo</i>
Ir錯体の式	<i>III-F</i>	<i>III-F</i>	<i>III-F</i>	<i>III-F</i>
*でのキラルIr錯体の立体配置	(R)	(R)	(R)	(R)
キラルIr錯体の量[mol-%]	0.5	0.25	0.25	0.25
溶剤 ¹	DCM	TFE	DCM	TFE
水素化ケタール	<i>R-THGA-DM</i>	<i>R-THGA-DM</i>	<i>R-THGA-neo</i>	<i>R-THGA-neo</i>
転換率[%]	>99	>99	>99	>99
異性体-分布 ^{2,3}				
(R) [%]	98.2	98.5	97.9	98.6
(S) [%]	1.8	1.5	2.1	1.4

表2f: Z-6,10-ジメチルウンデカ-5,9-ジエン-2-オン(*Z-GA*)の異なるケタールの不斉水素化。

条件:ケタール0.5 mmol、溶剤4g、圧力p(H₂) = 30 bar、室温で16時間攪拌。

¹TFE = 2,2,2-トリフルオロエタノール; DCM = ジクロロメタン

²(R)はR異性体を指し、(S)は、6,10-ジメチルウンデカン-2-オンの対応するケタールのS異性体を指す

³はケタールの加水分解後にケトンと判定

【表 1 4】

	24	25	26	27
ケタール	<i>E</i> -DHGA-DM	<i>E</i> -DHGA-DM	<i>E</i> -DHGA- <i>neo</i>	<i>E</i> -DHGA- <i>tfe</i>
Ir錯体の式	<i>III-F</i>	<i>III-F</i>	<i>III-F</i>	<i>III-F</i>
*でのキラルIr錯体の立体配置	(S)	(S)	(S)	(S)
キラルIr錯体の量[mol-%]	0.25	0.5	0.25	0.5
溶剤 ¹	DCM	TFE	DCM	TFE
水素化ケタール	<i>R</i> -THGA-DM	<i>R</i> -THGA-DM	<i>R</i> -THGA- <i>neo</i>	<i>R</i> -THGA- <i>tfe</i>
転換率[%]	>99	>99	>99	>99
異性体-分布 ^{2,3}				
(R) [%]	93.8	94.3	94.7	94.8
(S) [%]	6.2	5.7	5.3	5.2

表2g: *E*-DHGAの異なるケタールの不斉水素化。¹TFE = 2,2,2-トリフルオロエタノール; DCM = ジクロロメタン²(R)はR異性体を指し、(S)は、6,10-ジメチルウンデカン-2-オンの対応するケタールのS異性体を指す³はケタールの加水分解後にケトンと判定

【 0 2 5 0 】

【表 1 5】

	28	29	30	31
ケタール	<i>Z</i> -DHGA-DM	<i>Z</i> -DHGA-DM	<i>Z</i> -DHGA- <i>neo</i>	<i>Z</i> -DHGA- <i>neo</i>
Ir錯体の式	<i>III-F</i>	<i>III-F</i>	<i>III-F</i>	<i>III-F</i>
*でのキラルIr錯体の立体配置	(R)	(R)	(R)	(R)
キラルIr錯体の量[mol-%]	0.25	0.5	0.5	0.5
溶剤 ¹	DCM	TFE	DCM	TFE
水素化ケタール	<i>R</i> -THGA-DM	<i>R</i> -THGA-DM	<i>R</i> -THGA- <i>neo</i>	<i>R</i> -THGA- <i>neo</i>
転換率[%]	>99	>99	>99	>99
異性体-分布 ^{2,3}				
(R) [%]	99.2	99.4	97.8	98.0
(S) [%]	0.8	0.6	2.2	2.0

表2h: *Z*-DHGAの異なるケタールの不斉水素化。¹TFE = 2,2,2-トリフルオロエタノール; DCM = ジクロロメタン²(R)はR異性体を指し、(S)は、6,10-ジメチルウンデカン-2-オンの対応するケタールのS異性体を指す³はケタールの加水分解後にケトンと判定

【 0 2 5 1 】

[特性付けデータ :]

[(R) - 2 , 2 - ジメトキシ - 6 , 1 0 - ジメチルウンデカン (R - T H G A - D M)]

10

20

30

40

50

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 0.852 (d, $J = 6.6$ Hz, 6 H) と重畳した 0.848 (d, $J = 6.6$ Hz, 3 H), 1.25 (s, 3 H) と重畳した 1.01 ~ 1.41 (m, 11 H), 1.44 ~ 1.61 (m, 3 H), 3.16 (s, 6 H) ppm。

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): 14.1 (1 C), 19.6 (1 C), 20.9 (1 C), 21.7 (1 C), 22.6 (1 C), 22.7 (1 C), 24.8 (1 C), 27.9 (1 C), 32.7 (1 C), 36.8 (1 C), 37.2 (1 C), 37.4 (1 C), 39.3 (1 C), 47.9 (1 C), 101.7 (1 C) ppm。

MS (EI, m/z): カラムにおける分解のために GC-MS は入手しなかった。

IR (cm^{-1}): 2951 (s), 2927 (m), 2870 (m), 2828 (m), 1723 (w), 1462 (m), 1377 (m), 1309 (w), 1256 (m), 1215 (m), 1194 (m), 1172 (m), 1111 (m), 1089 (m), 1053 (s), 972 (w), 934 (w), 920 (w), 855 (m), 815 (m), 736 (w), 618 (w)。

【0252】

[(R)-2-(4,8-ジメチルノニル)-2,5,5-トリメチル-1,3-ジオキサン(R-THGA-neo)]

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 0.87 (d, $J = 6.6$ Hz, 9 H), 0.91 (s, 3 H), 1.01 (s, 3 H), 1.36 (s, 3 H) と重畳した 1.04 ~ 1.61 (m, 12 H), 1.61 ~ 1.74 (m, 2 H), ABシグナル ($A = 3.44$, $B = 3.54$, $J_{AB} = 11.7$ Hz, 4 H) ppm。

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): 19.7 (1 C), 20.4 (1 C), 21.0 (1 C), 22.56 (1 C), 22.61 (1 C), 22.71 (1 C), 22.77 (1 C), 24.8 (1 C), 28.0 (1 C), 30.0 (1 C), 32.8 (1 C), 37.3 (1 C), 37.4 (1 C), 38.2 (1 C), 39.3 (1 C), 70.3 (2 C), 99.1 (1 C) ppm。

MS (EI, m/z): 269 [(M- CH_3)⁺, 65], 199 (8), 129 (100), 109 (8), 69 (32), 55 (10), 43 (25)。

IR (cm^{-1}): 2953 (s), 2925 (s), 2868 (m), 1722 (w), 1464 (m), 1394 (m), 1371 (m), 1316 (w), 1258 (m), 1212 (m), 1161 (m), 1141 (m), 1111 (s), 1095 (s), 1043 (m), 1020 (m), 951 (m), 925 (m), 907 (m), 870 (m), 855 (m), 801 (m), 792 (m), 737 (m), 677 (w), 667 (w)。

【0253】

[(R)-6,10-ジメチル-2,2-ビス(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ウンデカン(R-THGA-tfe)]

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 0.88 (d, $J = 6.6$ Hz, 6 H), 0.87 (d, $J = 6.4$ Hz, 3 H), 1.03 ~ 1.23 (m, 5 H), 1.39 (s, 3 H), 1.38 ~ 1.40 (m, 6 H), 1.46 ~ 1.71 (m, 3 H), 3.73 ~ 3.94 (m, 4 H)。

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): 19.5 (1 C), 21.39 (1 C), 21.47 (1 C), 22.58 (1 C), 22.68 (1 C), 24.7 (1 C), 28.0 (1 C), 32.6 (1 C), 37.0 (1 C), 37.19 (1 C), 37.23 (1 C), 39.3 (1 C), 59.2 (q, $^2J_{\text{C},\text{F}} = 32.5$ Hz, 2 C), 124.1 (q, $^1J_{\text{C},\text{F}} = 279.0$ Hz, 2 C)。

MS (EI, m/z): 365 [(M- CH_3)⁺, 1], 281 (2), 225 [($\text{CF}_3\text{CH}_2\text{O}$)₂C- CH_3)⁺, 100], 153 (8), 140 (6), 83 (CF_3CH_2 ⁺, 6), 43 (7)。

10

20

30

40

50

IR (cm⁻¹): 2955 (w), 2929 (w), 2872 (w), 1463 (w), 1419 (w), 1385 (w), 1281 (s), 1216 (w), 1156 (s), 1122 (m), 1082 (s), 972 (m), 892 (m), 861 (w), 737 (w), 679 (w), 663 (m)。

【0254】

[実験E2c: 6, 10 - ジメチルウンデカ - 5 - エン - 2 - オンまたは6, 10 - ジメチルウンデカ - 5, 9 - ジエン - 2 - オンの水素化ケタールの加水分解]

(6R, 10R) - 6, 10, 14 - トリメチルペンタデカン - 2 - オンのケタールの不斉水素化の後、得られた水素化ケタールをケトンに加水分解して、それぞれ、(R) - 6, 10 - ジメチルウンデカン - 2 - オンまたは(S) - 6, 10 - ジメチルウンデカン - 2 - オンを得た。

10

【0255】

[方法1 - ジクロロメタン中における不斉水素化反応によるネオペンチルケタール、ジメチルケタール]

不斉水素化反応からの反応混合物のサンプル(1 ~ 2 ml)を、等しい体積の塩酸の1 M水溶液で、室温で、1時間撹拌した。ジクロロメタン(2 ml)を添加し、層を分離した。水性層をジクロロメタン(2 ml)で2回洗浄した。組み合わせた有機層を減圧下で蒸発させて、無色 ~ 薄い黄色の油としてケトンを得た。次いで、粗ケトンに純度および異性体比について分析した。

【0256】

20

[方法2 - トリフルオロエタノール中における不斉水素化反応によるエチレングリコールケタール、ビス(トリフルオロエタノール)ケタールおよびジメチルケタール]

不斉水素化反応からの反応混合物のサンプル(1 ~ 2 ml)を、9 : 1 : 0.2 (体積) メタノール : 水 : トリフルオロ酢酸の0.5 mlの溶液で、40 °Cで、1時間撹拌した。ジクロロメタン(2 ml)および水(2 ml)を添加し、層を分離した。水性層をジクロロメタン(2 ml)で2回洗浄した。組み合わせた有機層を減圧下で蒸発させて、無色 ~ 薄い黄色の油としてケトンを得た。次いで、粗ケトンに純度および異性体比について分析した。

【0257】

[実験E2d: 6, 10 - ジメチルウンデカ - 5 - エン - 2 - オンまたは6, 10 - ジメチルウンデカ - 5, 9 - ジエン - 2 - オンのケトンおよびケタールの不斉水素化]

30

オートクレーブ容器に、窒素下で、*で示したキラル中心でR配置の式(III-F)のキラルイリジウム錯体、表2hまたは表2iに示されているケトンまたはケタール(conc.)、表2hまたは表2iに示されている溶剤を仕込んだ。反応容器を閉め、分子水素で表2hまたは表2iに示す圧力(pH₂)に加圧した。反応混合物を、室温で、表2hまたは表2i中に示されている時間(t)、水素下に撹拌した。次いで、圧力を解放し、完全水素化生成物のアッセイ収率および立体異性体分布を判定した。ケタールの場合、アッセイ収率および立体異性体分布は、実験E2cに示されている酸によるケタールの加水分解後に判定した。触媒添加量(S/C)は、ケトンまたはケタール(「基材」)のmmol数/キラルイリジウム錯体のmmol数として定義される。

40

【0258】

【表 16】

	32	33
水素化対象ケトン	<i>E</i> -DHGA	
水素化対象ケタール		<i>E</i> -DHGA-エン
conc. ¹ [mol/L]	1.0	0.9
pH ₂ [bar]	50	50
t [h]	20	20
S/C	10'000	10'000
溶剤	TFE	TFE
アッセイ収率[面積%]	1	97
異性体-分布 ^{3,4}		
(R) [%]	n.d. ²	2.2
(S) [%]	n.d. ²	97.8

表2h *E*-DHGAおよび*E*-DHGA-エンの水素化。

ケタール化の効果。

¹conc. = ケトンまたはケタールのmol数/1Lの溶剤²n.d. = 判定せず(低アッセイ収率のため)³(R)はR異性体を指し、(S)は6,10-ジメチルウンデカン-2-オンのエチレングリコールケタールのS異性体を指す⁴はケタールの加水分解後にケトンと判定

【表 17】

	34	35	36	37
水素化対象ケトン	Z-DHGA			
水素化対象ケタール		Z-DHGA- エン	Z-DHGA- エン	Z-DHGA- neo
conc. ¹ [mol/L]	1.0	0.2	0.2	0.2
pH ₂ [bar]	50	25	25	25
t [h]	20	15	15	24
S/C	5'000	5'000	10'000	10'000
溶剤	DCM	DCM	DCM	DCM
アッセイ収率[面積%]	1	84	39	22
異性体-分布 ^{3,4}				
(R) [%]	n.d. ²	98.6	98.4	95
(S) [%]	n.d. ²	1.4	1.6	5

表2i Z-DHGAおよびZ-DHGA-エンおよびZ-DHGA-neoの水素化。
ケタール化の効果。¹conc. = ケトンまたはケタールのmol数/1Lの溶剤(DCM = ジクロロメタン)²n.d. = 判定せず(低アッセイ収率のため)³(R)はR異性体を指し、(S)は6,10-ジメチルウンデカン-2-オンのエチレン
グリコールケタールのS異性体を指す⁴はケタールの加水分解後にケトンと判定

【0260】

[実験E2e: 添加剤の存在下における6, 10-ジメチルウンデカ-5-エン-2-オンまたは6, 10-ジメチルウンデカ-5, 9-ジエン-2-オンまたはそのケタールの不斉水素化]

水素化に添加剤を用いたことを除き、実験E2dと同様に不斉水素化を行った。用いた添加剤および量は、ケタールの水素化については表2j、表2k、ならびに、ケトンの水素化については表2lおよび表2mに示されている。

【0261】

[添加剤の調製]

- MAO/TFE: 1.6M MAO(MAO:トルエン(0.64mL)中のメチルアルミノキサン溶液を2, 2, 2-トリフルオロエタノール(TFE)(3.1mmol)で失活させて、わずかに過剰量の遊離TFEをもたらした。

- EAO/TFE: 10重量%EAO(EAO:トルエン(1mmol)中のエチルアルミノキサン溶液をTFE(3.2mmol)で失活させて、わずかに過剰量の遊離TFEをもたらした。

- TMA/TFE: 2M TMA(TMA:ヘプタン(1mmol)中のトリメチルアルミニウム($Al(CH_3)_3$))溶液をTFE(3.1mmol)で失活させて、わずかに過剰量の遊離TFEをもたらした。

- TEA/TFE: 2M TEA(TEA:ヘプタン(1mmol)中のトリエチルアルミニウム($Al(CH_2CH_3)_3$))溶液をTFE(3.1mmol)で失活させて、わずかに過剰量の遊離TFEをもたらした。

- TMA/BHT/TFE: ヘプタン(1mmol)中の2M TMA溶液を2, 6-ジ-tert-ブチル-4-メチルフェノール(BHT)(2mmol)、続いて、TF

E (3 . 1 m m o l) で失活させて、わずかに過剰量の遊離 T F E をもたらした。

- $Ti(OCH_2CF_3)_4$: オルトチタン酸テトライソプロピル (8 . 1 m m o l) を 2 , 2 , 2 - トリフルオロエタノール中に 5 0 で溶解させた。溶剤を除去して、 $Ti(OCH_2CF_3)_4$ を白色の残渣として得、これを単離し、 $Ti(OCH_2CF_3)_4$ として同定した。

【 0 2 6 2 】

これらの添加剤を新たに調製し、不均質混合物として室温で、または、5 0 ~ 7 0 の温度に加熱することにより均質混合物として用いた。

【 0 2 6 3 】

添加剤オルトチタン酸テトライソプロピル ($Ti(OiPr)_4$)、トリ - イソプロピルボレート ($B(OiPr)_3$)、ナトリウムテトラキス [3 , 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル] ボレート ($NaBARF$) およびトリエチルボラン (TEB) (ヘキサン中の 1 M 溶液) は市販されており、入手したまま用いた。

【 0 2 6 4 】

【 表 1 8 】

	38	39	40	41	42
水素化対象ケタール	E-DHGA- エン	E-DHGA- エン	E-DHGA- エン	E-DHGA- エン	E-DHGA- エン
conc. ¹ [mol/L]	0.2	0.7	0.2	2.3	未希釈
S/C	10'000	30'000	20'000	20'000	20'000
溶剤	DCM	DCM	DCM	ヘキサン	-
添加剤	-	MAO/TFE	TMA/TFE	TEB	B(OiPr) ₃
添加剤濃度[mol-%] ²	-	10	2	5	10
アッセイ収率[面積%]	68	99	99	83	97
異性体-分布 ^{3,4}					
(R) [%]	5	3	2	3.4	2.6
(S) [%]	95	97	98	96.6	97.4

表2j 50barの分子水素圧力(pH₂)下、および、室温での20時間の攪拌下でのE-DHGA-エンの水素化。添加剤の効果。

¹conc. = ケタールのmol数/1Lの溶剤 ²E-DHGA-エンのモル量基準

³(R)はR異性体を指し、(S)は6,10-ジメチルウンデカン-2-オンのエチレングリコールケタールのS異性体を指す

⁴はケタールの加水分解後にケトンと判定。

【 0 2 6 5 】

【表 19】

	43	44	45	46	47	48
水素化対象ケタール	Z-DHGA- エン	Z-DHGA- エン	Z-DHGA- エン	Z-DHGA- エン	Z-DHGA- neo	Z-DHGA- neo
conc. ¹ [mol/L]	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
S/C	5'000	10'000	10'000	52'000	20'000	20'000
溶剤 ³	DCM	DCM	TFE	TFE	TFE	TFE
添加剤	-	-	NaBAr _F	TMA ⁴	-	TMA ⁴
添加剤濃度[mol-%] ²	-	-	0.014	100	-	10
アッセイ収率[面積%]	84	39	46	93	4	63
異性体-分布 ^{5,6}						
(R) [%]	98.6	98.4	97.5	98.1	n.d. ⁵	98.8
(S) [%]	1.4	1.6	2.5	1.9	n.d. ⁵	1.2

表2k 50 barの分子水素圧力(pH₂)および室温での20時間の攪拌下でのZ-DHGAの異なるケタールの水素化。

添加剤の効果。¹conc. = ケタールmol数/1Lの溶剤 ²Z-DHGAのケタールのモル量基準 ³TFE = 2,2,2-トリフルオロエタノール; DCM = ジクロロメタン ⁴TMAは溶剤 TFE中に加えることにより失活

⁵(R)はR異性体を指し、(S)は、6,10-ジメチルウンデカン-2-オンの対応するケタールのS異性体を指す

⁶はケタールの加水分解後にケトンと判定。

【 0 2 6 6 】

【表 20】

	49	50	51	52	53
水素化対象ケトン	E-DHGA	E-DHGA	E-DHGA	E-DHGA	E-DHGA
conc. ¹ [mol/L]	1.0	0.8	0.2	0.2	0.9
S/C	10'000	10'000	10'000	10'000	10'000
溶剤	TFE	TFE	TFE	TFE	TFE
添加剤	-	TMA/TFE	TMA/TFE	MAO/TFE	Ti(OiPr) ₄
添加剤濃度[mol-%] ²	-	5	5	10	10
アッセイ収率[面積%]	1	73	78	53	90
異性体-分布 ^{5,6}					
(R) [%]	n.d. ³	2.8	2.3	4.2	2.2
(S) [%]	n.d. ³	97.2	97.7	95.8	97.8

表2l 50 barの分子水素圧力(pH₂)および室温、20時間での攪拌下でのE-DHGAの水素化。

添加剤の効果。¹conc. = ケトンmol数/1Lの溶剤

²E-DHGAのモル量基準。

³n.d. = 判定せず(低アッセイ収率のため)。

【 0 2 6 7 】

【表 2 1】

	54	55
水素化対象ケトン	Z-DHGA	Z-DHGA
conc. ¹ [mol/L]	1.0	0.8
S/C	5'000	5'000
溶剤	DCM	DCM
添加剤	-	TMA/TFE
添加剤濃度[mol-%] ²	-	5
アッセイ収率[面積%]	1	40
(R)-6,10-ジメチルウンデカン-2-オン[%]	n.d. ³	98.3
(S)-6,10-ジメチルウンデカン-2-オン[%]	n.d. ³	1.7

表2m 50 barの分子水素圧力(pH₂)および室温、20時間での攪拌下でのZ-DHGAの水素化。添加剤の効果。

¹conc. = ケトンmol数/1Lの溶剤 ²Z-DHGAのモル量基準。

³n.d. = 判定せず(低アッセイ収率のため)。

10

20

【0268】

[化学的転換ステップ (ステップ d)]

[実験 E 3 a : (R) - 6 , 10 - ジメチルウンデカン - 2 - オンのビニル化 (ステップ d 1 ')]

オーバーヘッド攪拌機、温度計、凝縮器およびアルゴンインレットを備える乾燥させた100mL四首フラスコを排気し、アルゴンでパージした。ビニル塩化マグネシウム(23.63mLのTHF中の1.6M溶液、37.8mmol、1.56当量)を室温で加えた。乾燥THF(20mL)中の溶液(R)-6,10-ジメチルウンデカン-2-オン(5.01g、24.24mmol、96.0%、1.0当量)を20分間以内にゆっくりと添加した。氷浴で冷却することで、発熱反応を25~30の内部温度に維持した。添加が完了した後、反応を室温で1時間攪拌した。飽和NH₄Cl溶液(10mL)を注意深く添加して過剰量のグリニャール試薬を失活させた。ペンタン(150mL)、水(150mL)および塩水(150mL)を添加した。有機相を塩水(2×150mL)で抽出し、水性相をペンタン(2×150mL)で逆抽出した。組み合わせた有機相を乾燥させ(MgSO₄)、減圧中で濃縮し、無色の油を得た(5.42g)。粗生成物をクーゲルロール装置における減圧蒸留により精製した。143/3.8⁻²mbaで主な画分が蒸留され、(7R)-3,7,11-トリメチルドデカ-1-エン-3-オールを、94.0%の純度(5.15g、21.38mmol、88%収率)で無色の油として得た。

30

【0269】

[実験 E 3 b : (R) - 6 , 10 - ジメチルウンデカン - 2 - オンのエテニル化 (ステップ d 1)]

(R)-6,10-ジメチルウンデカン-2-オン(340g、1.70mol、1.0当量、99.0%)を、サーモスタット、計量供給ポンプ、アセチレンインレットおよびアンモニアインレットを備えるオートクレーブに加えた。反応器をシールし、排気し、窒素でフラッシュし、15に冷却した。アンモニア(632g、37.2mol、22.0当量、99.8%)を反応器内に縮合させ、15に冷却したところ、8~9barの圧力が得られた。12barの圧力に達するまでアセチレンを導入し、続いて、KOH(水中に45重量%、6.6g、52.9mmol、3.1mol%)を15で計量して添加した。反応の進行をGCにより監視した。90分後、反応混合物を酢酸で中和し、

40

50

その後、反応器を25℃でベントした。反応混合物を洗浄し、減圧中で濃縮し、減圧中の蒸留により精製して、325gの(7R)-3,7,11-トリメチルドデカ-1-エン-3-オールを95%の純度(81%収率)で得た。

【0270】

[実験E3c: (7R)-3,7,11-トリメチルドデカ-1-エン-3-オールの水素化(ステップd2)]

(7R)-3,7,11-トリメチルドデカ-1-エン-3-オール(910g、4.06mol、1.0当量、95%)、リンドラー触媒触媒(850mg)をオートクレーブに入れた。反応器をシールし、排気し、窒素でフラッシュし、その後、45℃に加熱した。反応器をもう一度排気し、水素でフラッシュし、2barに加圧した。この反応を、理論量の分子水素が消費されるまで、45℃でおよそ2~3時間撹拌した。ろ過後、884gの(7R)-3,7,11-トリメチルドデカ-1-エン-3-オールを91.5%の純度(88%収率)で得た。

【0271】

[実験E4: (7R)-3,7,11-トリメチルドデカ-1-エン-3-オールと2-メトキシプロプ-1-エンとの反応(ステップd3)]

(7R)-3,7,11-トリメチルドデカ-1-エン-3-オール(640g、2.59mol、1.0当量、91.5%)、 H_3PO_4 (水中に20重量%、4.5g、8.2mmol、0.32mol%)およびイソプロピルメチルエーテル(600g、8.17mol、3.2当量、98.0%)を、サーモスタット、オーバーヘッド撹拌機および1.1m蒸留カラム(Sulzer充填物)を備える2Lのオートクレーブに入れた。反応器をシールし、排気し、窒素でフラッシュし、その後、80℃に加熱した。蓄積した圧力をゆっくりとベントした。次いで、内部温度を1時間以内に160℃にゆっくりと昇温させた。反応を160℃で3時間撹拌した。反応混合物を30℃に冷却し、減圧中で濃縮し、水およびNaHCO₃溶液で洗浄した。次いで、低沸点溶剤を蒸留(ジャケット温度150℃、1mbar)により除去し、690gの(R,E)-6,10,14-トリメチルペンタデカ-5-エン-2-オンおよび(R,Z)-6,10,14-トリメチルペンタデカ-5-エン-2-オンの混合物を、85%の純度(85%収率)で残渣として得た。混合物は、49%E異性体および36%Z異性体の混合物であるとGCにより分析された。

【0272】

[実験E5: (R,Z)-6,10,14-トリメチルペンタデカ-5-エン-2-オンのE/Z異性体混合物の分離(ステップe)]

(R,E)-6,10,14-トリメチルペンタデカ-5-エン-2-オンおよび(R,Z)-6,10,14-トリメチルペンタデカ-5-エン-2-オンの混合物1.94kg、36%(R,Z)-6,10,14-トリメチルペンタデカ-5-エン-2-オンおよび49%(R,E)-6,10,14-トリメチルペンタデカ-5-エン-2-オンを、流下薄膜型エバポレータを備える蒸留器(体積:9リットル)、精留カラム(70mm内径、高さ5m)から構成される分離器具を用いて精留した。カラムは、高効率に構造化された充填物を備えるものであった(Sulzer)。精留プロセスは、およそ2mbarの頂部圧力、および、95~122℃の範囲内で変化するカラム頂部の温度で行われ、蒸留器中の下部温度は165℃であった。還流比を2.0に調節した。留出物流の精留により、(R,Z)-6,10,14-トリメチルペンタデカ-5-エン-2-オンを含有する画分を得た(Z異性体の含有量=97%)。最後に、(R,E)-6,10,14-トリメチルペンタデカ-5-エン-2-オンが蒸留器に残留していた(E異性体の含有量=94%)。両方の異性体を精留によりさらに精製したところ、E異性体およびZ異性体の両方の得られた画分は、それぞれ、99.5%の純度であった。

【0273】

[実験E6: (R,E)-6,10,14-トリメチルペンタデカ-5-エン-2-オンおよび(R,Z)-6,10,14-トリメチルペンタデカ-5-エン-2-オンの不斉

水素化 (ステップ f)]

両方の異性体 (R, E) - 6, 10, 14 - トリメチルペンタデカ - 5 - エン - 2 - オン) (R, E - THFA) (E / Z = 99.5 / 0.5、R / S = 92 / 8) および (R, Z) - 6, 10, 14 - トリメチルペンタデカ - 5 - エン - 2 - オン (R, Z - THFA) (Z / E = 99.5 / 0.5、R / S = 92 / 8) を、以下の方法で別々に不斉水素化した。

【0274】

125 mL オートクレーブにおいて、7.0 g (26 mmol) の特定の異性体、50 mL の 2, 2, 2 - トリフルオロエタノール、および、表 3 記載されている、前記式において * で示される中心でキラリティーを有する式 (III - F) のキラルイリジウム錯体の溶液 (42 mg, 0.026 mmol, 0.1 mol %) を無水ジクロロメタン (4 g) 中に仕込んだ。オートクレーブを閉め、分子水素で 50 bar の圧力をかけた。反応混合物を 16 時間攪拌しながら 30 °C に加熱した。その後、圧力を解放し、溶剤を除去した。形成された生成物は (6R, 10R) - 6, 10, 14 - トリメチルペンタデカン - 2 - オンである。形成された異性体の転換率、量を表 3 に記載する。

10

【0275】

2 回の別々の不斉水素化の生成物を組み合わせた。

【0276】

さらなる実験において、オートクレーブ中に、0.25 mmol の (R, E) - 6, 10, 14 - トリメチルペンタデカ - 5 - エン - 2 - オン) (R, E - THFA)、1 mol % の式 (III - D) の Ir 錯体、および、1.25 mL の無水 (乾燥) ジクロロメタンを入れた。オートクレーブを閉め、分子水素で 50 bar の圧力をかけた。攪拌下で、反応溶液を室温で 14 時間保持した。その後、圧力を解放し、溶剤を除去した。転換率を判定するために、粗生成物を、さらに精製することなく、キラルガスクロマトグラフィにより分析した。異性体の量を、上記の方法を用いて判定し、表 3 中に記載した。

20

【0277】

さらなる実験において、オートクレーブ中に、0.5 mmol の (R, E) - 6, 10, 14 - トリメチルペンタデカ - 5 - エン - 2 - オン) (R, E - THFA)、表 3' および表 4 g に示されている式の Ir 錯体 1 mol %、表 3' に示されている溶剤を入れた。オートクレーブを閉め、分子水素を 30 bar の圧力で印加した。攪拌下で、反応溶液を室温で 16 時間保持した。その後、圧力を解放し、溶剤を除去した。転換率を判定するために、粗生成物を、さらに精製することなく、キラルガスクロマトグラフィにより分析した。異性体の量を、上記の方法を用いて判定し、表 3' 中に記載した。

30

【0278】

【表 2 2】

	56	57	58
	<i>R,Z</i> - <i>THFA</i>	<i>R,E</i> - <i>THFA</i>	<i>R,E</i> - <i>THFA</i>
Ir錯体の式	III-F	III-F	III-D
キラルIr錯体の立体配置	R	S	S
キラルIr錯体の量[mol-%]	0.1	0.1	1
転換率[%]	>99	>99	100
(6R,10R)-6,10,14-トリメチルペンタデカン-2-オン[%]	87.0	88.4	97.0
(6S,10R)-6,10,14-トリメチルペンタデカン-2-オン[%]	5.3	3.7	1.8
(6R,10S)-6,10,14-トリメチルペンタデカン-2-オン[%]	7.7	7.9	1.2*
(6S,10S)-6,10,14-トリメチルペンタデカン-2-オン[%]	0.0	0.0	

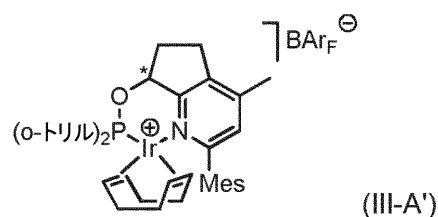
表3: *R,E-THFA*および*R,Z-THFA*の不斉水素化。

*: (6R,10S)および(6S,10S)異性体を和として判定した。

【 0 2 7 9 】

【表 2 3】

	59	60	61	62
	<i>R,E</i> - <i>THFA</i>	<i>R,E</i> - <i>THFA</i>	<i>R,E</i> - <i>THFA</i>	<i>R,E</i> - <i>THFA</i>
Ir錯体の式	III-C	III-D	III-D	III-A' ²
*でのキラルIr錯体の立体配置	S	R	S	S
キラルIr錯体の量[mol-%]	1	1	1	1
溶剤 ¹	DCM	TFE	DCM	DCM
転換率[%]	>99	>99	>99	>99
異性体-分布				
(6R,10R)-6,10,14-トリメチルペンタデカン-2-オン[%]	97.3	0.9	96.9	96.6
(6S,10R)-6,10,14-トリメチルペンタデカン-2-オン[%]	1.3	97.0	1.8	2.0
(6R,10S)-6,10,14-トリメチルペンタデカン-2-オン[%]	1.4	0	1.3	1.4
(6S,10S)-6,10,14-トリメチルペンタデカン-2-オン[%]	0	2.1	0	0

表3': *R,E-THFA*および*R,Z-THFA*の異なるIr錯体による不斉水素化。¹TFE = 2,2,2-トリフルオロエタノール; DCM = ジクロロメタン²式(III-A')のキラルIr錯体:

【 0 2 8 0 】

【実験 E 6 a : (R , E) - 6 , 1 0 , 1 4 - トリメチルペンタデカ - 5 - エン - 2 - オンおよび (R , Z) - 6 , 1 0 , 1 4 - トリメチルペンタデカ - 5 - エン - 2 - オンのケタールの調製 (ステップ f₀)】

それぞれ、(R , E) - 6 , 1 0 , 1 4 - トリメチルペンタデカ - 5 - エン - 2 - オンおよび (R , Z) - 6 , 1 0 , 1 4 - トリメチルペンタデカ - 5 - エン - 2 - オンのジメチルケタール、ネオペンチルグリコールケタールまたはビス (トリフルオロエチル) ケタールを、6 , 1 0 - ジメチルウンデカ - 5 - エン - 2 - オンまたは 6 , 1 0 - ジメチルウンデカ - 5 , 9 - ジエン - 2 - オンについて上記した実験 E 2 a と同様に得た。

【 0 2 8 1】

【表 2 4】

10

	<i>R-E-THFA-DM</i>	<i>R-Z-THFA-DM</i>	<i>R-E-THFA-neo</i>	<i>R-Z-THFA-neo</i>
ケトン	(R,E)-6,10,14-トリメチルペンタデカ-5-エン-2-オン	(R,Z)-6,10,14-トリメチルペンタデカ-5-エン-2-オン	(R,E)-6,10,14-トリメチルペンタデカ-5-エン-2-オン	(R,Z)-6,10,14-トリメチルペンタデカ-5-エン-2-オン
ケタール	(R,E)-2,2-ジメトキシ-6,10,14-トリメチルペンタデカ-5-エン	(R,Z)-2,2-ジメトキシ-6,10,14-トリメチルペンタデカ-5-エン	(R,E)-2,5,5-トリメチル-2-(4,8,12-トリメチルトリデカ-3-エン-1-イル)-1,3-ジオキサン	(R,Z)-2,5,5-トリメチル-2-(4,8,12-トリメチルトリデカ-3-エン-1-イル)-1,3-ジオキサン
収率[%]	92	87	83	86
E/Z	99.5/0.5	3.6/96.4	99.8/0.2	4/96

表3a: 6,10,14-トリメチルペンタデカ-5-エン-2-オンのジメチルおよびネオペンチルグリコールケタールの調製

20

【 0 2 8 2】

【特性付けデータ:】

30

[(R , E) - 2 , 2 - ジメトキシ - 6 , 1 0 , 1 4 - トリメチルペンタデカ - 5 - エン (R - E - T H F A - D M)]

¹H NMR (3 0 0 M H z , C D C l₃) : 0 . 8 4 (d , J = 6 . 6 H z , 3 H) , 0 . 8 6 (d , J = 6 . 6 H z , 6 H) と重畳 , 0 . 9 9 ~ 1 . 4 4 (m , 1 1 H) , 1 . 2 8 (s , 3 H) と重畳 , 1 . 5 2 (t q q , J = 6 . 6 , 6 . 6 , 6 . 6 H z , 1 H) , 1 . 6 0 (s , 3 H) , 1 . 6 0 ~ 1 . 6 6 (m , 2 H) , 1 . 9 0 ~ 2 . 0 5 (m , 4 H) , 3 . 1 8 (s , 6 H) , 5 . 1 0 (t q , J = 7 . 1 , 1 . 1 H z , 1 H) p p m .

¹³C NMR (7 5 M H z , C D C l₃) : 1 6 . 3 (1 C) , 2 0 . 1 (1 C) , 2 1 . 3 (1 C) , 2 3 . 0 (1 C) , 2 3 . 1 (1 C) , 2 3 . 2 (1 C) , 2 5 . 2 (1 C) , 2 5 . 7 (1 C) , 2 8 . 4 (1 C) , 3 3 . 1 (1 C) , 3 6 . 9 (1 C) , 3 7 . 1 (1 C) , 3 7 . 7 (1 C) , 3 9 . 8 (1 C) , 4 0 . 3 (1 C) , 4 8 . 4 (2 C) , 1 0 1 . 9 (1 C) , 1 2 4 . 0 (1 C) , 1 3 6 . 0 (1 C) p p m .

40

MS (E I , m / z) : カラムにおける分解のために GC - MS は入手しなかった。

IR (c m⁻¹) : 2 9 5 2 (m) , 2 9 2 7 (s) , 2 8 6 9 (m) , 2 8 2 8 (w) , 1 4 6 1 (m) , 1 3 7 7 (m) , 1 3 0 1 (w) , 1 2 6 2 (m) , 1 2 2 2 (m) , 1 1 9 7 (m) , 1 1 7 2 (m) , 1 1 2 0 (m) , 1 1 0 1 (m) , 1 0 7 6 (m) , 1 0 5 4 (s) , 9 3 0 (w) , 8 5 4 (m) , 7 3 7 (w) , 6 2 0 (w) .

【 0 2 8 3】

[(R , Z) - 2 , 2 - ジメトキシ - 6 , 1 0 , 1 4 - トリメチルペンタデカ - 5 - エン

50

(R - Z - T H F A - D M)]

^1H NMR (3 0 0 M H z , C D C l ₃) : 0 . 8 5 (d , J = 6 . 4 H z , 3 H) , 0 . 8 7 (d , J = 6 . 4 H z , 6 H) と重畳 , 1 . 0 1 ~ 1 . 2 7 (m , 7 H) , 1 . 2 8 (s , 3 H) , 1 . 2 9 ~ 1 . 4 4 (m , 4 H) , 1 . 5 3 (d q q , J = 6 . 5 , 6 . 5 H z , 6 . 5 H z , 1 H) , 1 . 5 8 ~ 1 . 6 6 (m , 2 H) , 1 . 6 8 (q , J = 1 . 1 H z , 3 H) , 1 . 9 1 ~ 2 . 0 8 (m , 4 H) , 3 . 1 8 (s , 6 H) , 5 . 1 1 (t , J = 6 . 8 H z , 1 H) p p m .

^{13}C NMR (7 5 M H z , C D C l ₃) : 1 9 . 7 (1 C) , 2 0 . 9 (1 C) , 2 2 . 6 0 (1 C) , 2 2 . 6 9 (1 C) , 2 2 . 7 1 (1 C) , 2 3 . 4 (1 C) , 2 4 . 8 (1 C) , 2 5 . 5 (1 C) , 2 8 . 0 (1 C) , 3 2 . 0 (1 C) , 3 2 . 7 (1 C) , 3 6 . 8 (1 C) , 3 7 . 0 (1 C) , 3 7 . 3 (1 C) , 3 9 . 3 (1 C) , 4 8 . 0 (2 C) , 1 0 1 . 5 (1 C) , 1 2 4 . 3 (1 C) , 1 3 5 . 9 (1 C) p p m .

M S (E l , m / z) : カラムにおける分解のために G C - M S は入手しなかった。

I R (c m ⁻¹) : 2 9 5 2 (m) , 2 9 2 7 (m) , 2 8 6 9 (m) , 2 8 2 8 (w) , 1 4 6 2 (m) , 1 3 7 6 (m) , 1 3 0 1 (w) , 1 2 6 1 (w) , 1 1 9 7 (w) , 1 1 7 2 (m) , 1 1 1 9 (m) , 1 0 9 8 (m) , 1 0 7 4 (m) , 1 0 5 4 (s) , 1 0 2 2 (w) , 8 5 4 (m) , 7 3 6 (w) , 6 2 2 (w) .

【 0 2 8 4 】

[(R , E) - 2 , 5 , 5 - トリメチル - 2 - (4 , 8 , 1 2 - トリメチルトリデカ - 3 - エン - 1 - イル) - 1 , 3 - ジオキサン (R - E - T H F A - n e o)]

^1H NMR (3 0 0 M H z , C D C l ₃) : 0 . 8 4 (d , J = 6 . 4 H z , 3 H) , 0 . 8 6 (d , J = 6 . 6 H z , 6 H) , 0 . 9 2 (s , 3 H) , 0 . 9 9 (s , 3 H) , 0 . 9 7 ~ 1 . 4 4 (m , 1 1 H) と重畳 , 1 . 3 7 (s , 3 H) と重畳 , 1 . 5 2 (q q t , J = 6 . 9 , 6 . 9 , 6 . 9 H z , 1 H) , 1 . 6 0 (s , 3 H) , 1 . 6 7 ~ 1 . 7 6 (m , 2 H) , 1 . 9 3 (t , J = 7 . 4 H z , 2 H) , 2 . 0 3 ~ 2 . 1 8 (m , 2 H) , A B シグナル (_A = 3 . 4 5 , _B = 3 . 5 2 , J _{A B} = 1 1 . 4 H z , 4 H) , 5 . 1 2 (t q , J = 7 . 2 , 1 . 0 H z , 1 H) p p m .

^{13}C NMR (7 5 M H z , C D C l ₃) : 1 5 . 8 (1 C) , 1 9 . 7 (1 C) , 2 0 . 9 (1 C) , 2 2 . 0 (1 C) , 2 2 . 6 (2 C) , 2 2 . 7 (2 C) , 2 4 . 8 (1 C) , 2 5 . 3 (1 C) , 2 7 . 9 (1 C) , 2 9 . 9 (1 C) , 3 2 . 6 (1 C) , 3 6 . 6 (1 C) , 3 7 . 3 (1 C) , 3 7 . 4 (1 C) , 3 9 . 3 (1 C) , 3 9 . 9 (1 C) , 7 0 . 3 (2 C) , 9 8 . 8 (1 C) , 1 2 3 . 8 (1 C) , 1 3 5 . 5 (1 C) p p m .

M S (E l , m / z) : 3 5 2 (M ⁺ , 4) , 3 3 7 [(M - C H ₃) ⁺ , 8) , 2 6 5 (6) , 1 2 9 (1 0 0) , 9 5 (1 0) , 6 9 (2 5) , 4 3 (2 5) .

I R (c m ⁻¹) : 2 9 5 3 (s) , 2 9 2 6 (s) , 2 8 6 7 (m) , 1 4 6 2 (m) , 1 3 9 4 (w) , 1 3 6 9 (m) , 1 2 7 0 (w) , 1 2 4 9 (m) , 1 2 1 1 (m) , 1 1 8 7 (w) , 1 1 1 9 (s) , 1 0 8 8 (s) , 1 0 4 3 (m) , 1 0 2 1 (m) , 9 5 1 (w) , 9 2 5 (w) , 9 0 7 (w) , 8 6 2 (m) , 7 9 1 (w) , 7 3 8 (w) , 6 7 8 (w) .

【 0 2 8 5 】

[(R , Z) - 2 , 5 , 5 - トリメチル - 2 - (4 , 8 , 1 2 - トリメチルトリデカ - 3 - エン - 1 - イル) - 1 , 3 - ジオキサン (R - Z - T H F A - n e o)]

^1H NMR (3 0 0 M H z , C D C l ₃) : 0 . 8 4 (d , J = 6 . 4 H z , 3 H) , 0 . 8 6 (d , J = 6 . 6 H z , 6 H) と重畳 , 0 . 9 3 (s , 3 H) , 0 . 9 7 (s , 3 H) , 1 . 0 0 ~ 1 . 4 2 (m , 1 1 H) , 1 . 3 6 (s , 3 H) と重畳 , 1 . 5 2 (q q t , J = 6 . 7 , 6 . 7 , 6 . 7 H z , 1 H) , 1 . 6 3 ~ 1 . 7 6 (m , 2 H) , 1 . 6 7 (s , 3 H) , 1 . 9 4 ~ 2 . 1 5 (m , 4 H) , A B シグナル (_A = 3 . 4 5 , _B = 3 . 5 1 , J _{A B} = 1 1 . 1 H z , 4 H) , 5 . 1 2 (t , J = 7 . 1 H z

, 1 H) ppm。

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): 19.6 (1C), 21.1 (1C), 21.9 (1C), 22.60 (2C), 22.67 (2C), 22.69 (1C), 23.4 (1C), 24.8 (1C), 25.4 (1C), 27.9 (1C), 29.9 (1C), 32.0 (1C), 32.7 (1C), 36.9 (1C), 37.3 (1C), 39.3 (1C), 70.3 (2C), 98.8 (1C), 124.6 (1C), 135.7 (1C) ppm。

MS (EI, m/z): 352 (M^+ , 3), 337 [$(\text{M} - \text{CH}_3)^+$, 9], 265 (6), 129 (100), 95 (10), 69 (24), 43 (25)。

IR (cm^{-1}): 2953 (s), 2926 (s), 2860 (m), 1463 (m), 1394 (w), 1371 (m), 1270 (w), 1250 (w), 1211 (m), 1188 (w), 1117 (s), 1086 (s), 1043 (m), 1022 (w), 951 (w), 925 (w), 907 (w), 855 (m), 792 (w), 737 (w), 667 (w)。

【0286】

[実験E6b: (R, E) - 6, 10, 14 - トリメチルペンタデカ - 5 - エン - 2 - オンおよび (R, Z) - 6, 10, 14 - トリメチルペンタデカ - 5 - エン - 2 - オンのケタルの不斉水素化]

オートクレーブに、表3bおよび3cに示されている、(R, E) - 6, 10, 14 - トリメチルペンタデカ - 5 - エン - 2 - オンおよび (R, Z) - 6, 10, 14 - トリメチルペンタデカ - 5 - エン - 2 - オンのケタル 0.5 mmol、表3bおよび3cに示されている溶剤 4 g、ならびに、表3bおよび表3cに示す、前記式における*で示される中心でキラリティーを有する式 (III - F) のキラルイリジウム錯体の溶液を、表3bおよび表3cに記載の量で仕込んだ。オートクレーブを閉め、分子水素を 30 bar の圧力で印加した。反応混合物を室温で 16 時間撹拌した。その後、圧力を解放し、溶剤を除去した。

【0287】

(R, E) - 6, 10, 14 - トリメチル - 2, 2 - ビス (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) ペンタデカ - 5 - エンの水素化で、*で示すキラル中心で S 配置の式 (III - F) の Ir 錯体を用いて、(6R, 10R) - 6, 10, 14 - トリメチル - 2, 2 - ビス (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) ペンタデカンを得た。

【0288】

水素化ケタルの特性付けを以下に示す。

【0289】

10

20

30

【表 2 5】

	63	64	65
水素化対象ケタール	<i>R-E-THFA-DM</i>	<i>R-E-THFA-DM</i>	<i>R-E-THFA-neo</i>
Ir錯体の式	<i>III-F</i>	<i>III-F</i>	<i>III-F</i>
*でのキラルIr錯体の立体配置	(S)	(S)	(S)
キラルIr錯体の量[mol-%]	0.25	0.25	0.5
溶剤 ¹	DCM	TFE	DCM
転換率[%]	>99	>99	>99
異性体-分布 ^{2,3}			
(RR) [%]	90.0	88.7	90.6
((SS)+(RS)) [%]	8.0	8.7	9.4
(SR) [%]	2.0	2.6	0.0

表3b: (6R,10R)-6,10,14-トリメチルペンタデカン-2-オンをもたらす(R,E)-6,10,14-トリメチルペンタデカ-5-エン-2-オンの異なるケタールの不斉水素化。条件:ケタール 0.5 mmol、溶剤4g、圧力p(H₂) = 30 bar、室温で16時間攪拌

¹TFE = 2,2,2-トリフルオロエタノール; DCM = ジクロロメタン

²6,10,14-トリメチルペンタデカン-2-オンの対応するケタールに関して、(SS)は(6S,10S)異性体を指し、(RR)は(6R,10R)異性体を指し、(SR)は(6S,10R)異性体を指し、(RS)は(6R,10S)異性体を指す。

³はケタールの加水分解後にケトンと判定

【 0 2 9 0 】

【表 2 6】

	66	67	68	69
水素化対象ケタール	<i>R-Z-THFA-DM</i>	<i>R-Z-THFA-DM</i>	<i>R-Z-THFA-neo</i>	<i>R-Z-THFA-neo</i>
Ir錯体の式	<i>III-F</i>	<i>III-F</i>	<i>III-F</i>	<i>III-F</i>
*でのキラルIr錯体の立体配置	(R)	(R)	(R)	(R)
キラルIr錯体の量[mol-%]	0.5	0.5	0.5	0.5
溶剤 ¹	DCM	TFE	DCM	TFE
転換率[%]	>99	>99	>99	>99
異性体-分布 ^{2,3}				
(RR) [%]	86.3	87.4	86.8	85.5
((SS)+(RS)) [%]	8.2	7.5	8.2	9.4
(SR) [%]	5.5	5.1	5.0	5.1

表3c: (6R,10R)-6,10,14-トリメチルペンタデカン-2-オンをもたらす(R,Z)-6,10,14-トリメチルペンタデカ-5-エン-2-オンの異なるケタールの不斉水素化。条件:ケタール 0.5 mmol、溶剤4g、圧力p(H₂) = 30 bar、室温で16時間攪拌

¹TFE = 2,2,2-トリフルオロエタノール; DCM = ジクロロメタン

²6,10,14-トリメチルペンタデカン-2-オンの対応するケタールに関して、(SS)は(6S,10S)異性体を指し、(RR)は(6R,10R)異性体を指し、(SR)は(6S,10R)異性体を指し、(RS)は(6R,10S)異性体を指す。

³はケタールの加水分解後にケトンと判定。

【 0 2 9 1 】

[特性付けデータ :]

[(6 R , 1 0 R) - 2 , 2 - ジメトキシ - 6 , 1 0 , 1 4 - トリメチルペンタデカン (R R 1 8 - D M)]

^1H NMR (3 0 0 M H z , C D C l ₃) : 0 . 8 3 ~ 0 . 8 9 (m , 1 2 H) , 0 . 9 8 ~ 1 . 4 5 (m , 2 1 H) , 1 . 4 6 ~ 1 . 6 5 (m , 3 H) , 3 . 1 8 (s , 6 H) 。

^{13}C NMR (7 5 M H z , C D C l ₃) : 1 9 . 6 8 (1 C) , 1 9 . 7 3 (1 C) , 2 1 . 0 (1 C) , 2 1 . 7 (1 C) , 2 2 . 6 (1 C) , 2 2 . 7 (1 C) , 2 4 . 5 (1 C) , 2 4 . 8 (1 C) , 2 8 . 0 (1 C) , 3 2 . 7 2 (1 C) , 3 2 . 7 8 (1 C) , 3 6 . 8 (1 C) , 3 7 . 2 8 (1 C) , 3 7 . 3 3 (1 C) , 3 7 . 3 6 (1 C) , 3 7 . 4 1 (1 C) , 3 9 . 4 (1 C) , 4 8 . 0 (2 C) , 1 0 1 . 7 (1 C) p p m 。

10

IR (c m ⁻¹) : 2 9 5 1 (s) , 2 9 2 6 (s) , 2 8 6 9 (s) , 2 8 2 8 (m) , 1 7 3 4 (w) , 1 7 2 3 (w) , 1 2 1 6 (w) , 1 4 6 3 (s) , 1 3 7 7 (s) , 1 3 0 8 (w) , 1 2 5 5 (m) , 1 2 1 5 (m) , 1 1 7 2 (s) , 1 1 0 5 (s) , 1 0 9 0 (s) , 1 0 5 4 (s) , 9 7 1 (w) , 9 3 3 (w) , 8 6 0 (s) , 8 1 5 (m) , 7 3 6 (w) 6 1 8 (w) 。

【 0 2 9 2 】

[2 , 5 , 5 - トリメチル - 2 - ((4 R , 8 R) - 4 , 8 , 1 2 - トリメチルトリデシル) - 1 , 3 - ジオキサン (R R 1 8 - n e o)]

^1H NMR (3 0 0 M H z , C D C l ₃) : 0 . 7 8 ~ 0 . 9 5 (m , 1 5 H) , 0 . 9 5 ~ 1 . 6 1 (m , 1 9 H) , 1 . 0 1 (s , 3 H) と重畳 , 1 . 3 6 (s , 3 H) , 1 . 6 3 ~ 1 . 7 4 (m , 2 H) , A B シグナル ($J_{AB} = 1 1 . 7 \text{ Hz}$, 4 H) p p m 。

20

^{13}C NMR (7 5 M H z , C D C l ₃) : 1 9 . 7 2 (1 C) , 1 9 . 7 4 (1 C) , 2 0 . 4 (1 C) , 2 0 . 9 (1 C) , 2 2 . 5 6 (1 C) , 2 2 . 6 2 (1 C) , 2 2 . 7 2 (1 C) , 2 2 . 7 7 (1 C) , 2 4 . 5 (1 C) , 2 4 . 8 (1 C) , 2 8 . 0 (1 C) , 3 0 . 0 (1 C) , 3 2 . 8 (1 C) , 3 2 . 8 (1 C) , 3 7 . 2 8 (1 C) , 3 7 . 3 5 (1 C) , 3 7 . 4 2 (2 C) , 3 8 . 2 (1 C) , 3 9 . 4 (1 C) , 7 0 . 3 (2 C) , 9 9 . 1 (1 C) p p m 。

MS (E I , m / z) : 3 3 9 [(M - C H ₃) ⁺ , 8 3] , 2 6 9 (5) , 1 2 9 (1 0 0) , 6 9 (2 1) , 4 3 (1 8) 。

30

IR (c m ⁻¹) : 2 9 5 2 (s) , 2 9 2 5 (s) , 2 8 6 7 (m) , 1 4 6 3 (m) , 1 3 9 4 (m) , 1 3 7 2 (m) , 1 2 5 8 (m) , 1 2 1 1 (m) , 1 1 8 9 (w) , 1 1 4 1 (w) , 1 1 0 0 (s) , 1 0 4 3 (m) , 1 0 2 0 (m) , 9 5 1 (w) , 9 2 5 (w) , 9 0 7 (m) , 8 5 8 (m) , 7 9 2 (w) , 7 3 7 (w) , 6 7 7 (w) 。

【 0 2 9 3 】

[(6 R , 1 0 R) - 6 , 1 0 , 1 4 - トリメチル - 2 , 2 - ビス (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ペンタデカン (R R 1 8 - t f e)]

^1H NMR (6 0 0 M H z , C D C l ₃) : 0 . 8 6 (d , $J = 6 . 6 \text{ Hz}$, 3 H) , 0 . 8 7 9 (d , $J = 6 . 6 \text{ Hz}$, 3 H) , 0 . 8 8 2 (d , $J = 6 . 6 \text{ Hz}$, 3 H) , 0 . 8 8 4 (d , $J = 6 . 6 \text{ Hz}$, 3 H) , 1 . 0 3 ~ 1 . 4 6 (m , 1 8 H) , 1 . 4 0 (s , 3 H) と重畳 , 1 . 5 4 (q q t , $J = 6 . 6 , 6 . 6 , 6 . 6 \text{ Hz}$, 1 H) , 1 . 6 0 ~ 1 . 7 0 (m , 2 H) , 3 . 7 7 ~ 3 . 9 0 (m , 4 H) p p m 。

40

^{13}C NMR (1 5 1 M H z , C D C l ₃) : 1 9 . 6 (1 C) , 1 9 . 7 (1 C) , 2 1 . 4 (1 C) , 2 1 . 5 (1 C) , 2 2 . 6 (1 C) , 2 2 . 7 (1 C) , 2 4 . 5 (1 C) , 2 4 . 8 (1 C) , 2 8 . 0 (1 C) , 3 2 . 6 (1 C) , 3 2 . 8 (1 C) , 3 7 . 0 (1 C) , 3 7 . 2 4 (1 C) , 3 7 . 3 0 (1 C) , 3 7 . 3 4 (1 C) , 3 7 . 4 3 (1 C) , 3 9 . 4 (1 C) , 5 9 . 2 (q , $^2J_{C,F} = 3 5 . 0 \text{ Hz}$, 2 C) , 1 0 3 . 6 (1 C) , 1 2 4 . 0 (q , $^1J_{C,F} = 2 7 7 . 0 \text{ Hz}$, 2 C) p

50

p m.

MS (E1, m/z): 435 [(M - CH₃)⁺, 1], 351 (1), 250 (1), 225 [(CF₃CH₂O)₂C - CH₃)⁺, 100], 153 (7), 140 (5), 83 (CF₃CH₂)⁺, 3), 43 (6)。

IR (cm⁻¹): 2954 (m), 2927 (m), 2871 (w), 1463 (w), 1419 (w), 1384 (w), 1281 (s), 1215 (w), 1157 (s), 1123 (m), 1082 (s), 972 (s), 892 (m), 861 (w), 737 (w), 679 (w), 663 (m)。

【0294】

[実験E6c: (R, E) - 6, 10, 14 - トリメチルペンタデカ - 5 - エン - 2 - オンおよび (R, Z) - 6, 10, 14 - トリメチルペンタデカ - 5 - エン - 2 - オンの水素化ケタールの加水分解]

10

(R, E) - 6, 10, 14 - トリメチルペンタデカ - 5 - エン - 2 - オンおよび (R, Z) - 6, 10, 14 - トリメチルペンタデカ - 5 - エン - 2 - オンの対応するケタールの不斉水素化の後、得られた水素化ケタールをケトンに加水分解し、(6R, 10R) - 6, 10, 14 - トリメチルペンタデカン - 2 - オンを得た。

【0295】

水素化ケタールを実験E2cに記載のとおり加水分解した。

【0296】

[(R, R) - イソフィトールの形成]

20

[実験E6-I: (6R, 10R) - 6, 10, 14 - トリメチルペンタデカン - 2 - オンのエテニル化(ステップg)]

(6R, 10R) - 6, 10, 14 - トリメチルペンタデカン - 2 - オン(35.0 g、129 mmol、1.0当量、98.8%)を、サーモスタット、計量供給ポンプ、アセチレンインレットおよびアンモニアインレットを備えるオートクレーブに加えた。反応器をシールし、排気し、次いで窒素でフラッシュし、15 に冷却した。アンモニア(715 g、45.0 mol、326当量、99.8%)を反応器内に縮合させ、15 に冷却したところ、8~9 barの圧力が得られた。12 barに達するまでアセチレンを導入し、続いて、KOH(水中に40重量%、5.0 g、35.6 mmol、28 mol%)を15 で計量して添加した。反応の進行をGCにより監視した。所望の転換率(およそ2時間後)で、反応混合物を酢酸で中和し、その後、反応器を25 でベントした。反応混合物を洗浄し、減圧中で濃縮し、減圧中の蒸留により精製して、26.9 g(7R, 11R) - 3, 7, 11, 15 - テトラメチルヘキサデカ - 1 - イン - 3 - オールを98.8面積%の純度(70%収率)で得た。

30

【0297】

[実験E6-IIリンドラー触媒の存在下における(6R, 10R) - 6, 10, 14 - トリメチルペンタデカン - 2 - オンの水素化(ステップh)]

ヘプタン(40 g)に溶解した(7R, 11R) - 3, 7, 11, 15 - テトラメチルヘキサデカ - 1 - イン - 3 - オール(10 g、33.4 mmol、98.4%純度)、および、リンドラー触媒(850 mg)をオートクレーブに入れた。反応器をシールし、窒素でフラッシュし、その後、85 に加熱した。所望の温度に達したら、反応を2 bar水素に加圧した。反応を、およそ22時間、この温度で必要量の水素ガスが消費されるまで攪拌した。ろ過の後、粗生成物を第2の反応バッチと組み合わせた。11.9 gの粗材料を蒸留により精製し、11.1 gの(R, R) - イソフィトール(GCにより97.6%純度、88%全収率)を得た。

40

【0298】

[実験E6-III: (6R, 10R) - 6, 10, 14 - トリメチルペンタデカン - 2 - オンのビニル化(ステップh')]

オーバーヘッド攪拌機、温度計、凝縮器およびアルゴンインレットを備える乾燥させた100 mL四首フラスコを排気し、アルゴンでバージした。ビニル塩化マグネシウム(1

50

8.3 mLのTHF中の1.6 M溶液、29.0 mmol、1.59当量)を室温に加えた。(6R, 10R) - 6, 10, 14 - トリメチルペンタデカン - 2 - オン(5.00 g、18.3 mmol、98.2%、1.0当量)の乾燥THF(20 mL)中の溶液を25分間以内にゆっくりと添加した。氷浴で冷却することで、発熱反応を25~30の内部温度に維持した。添加が完了した後、反応を室温で1時間撹拌した。飽和NH₄Cl溶液(10 mL)を注意深く添加して過剰量のグリニャール試薬を失活させた。ペンタン(150 mL)、水(150 mL)および塩水(150 mL)を添加した。有機相を塩水(2×150 mL)で抽出し、水性相をペンタン(2×150 mL)で逆抽出した。組み合わせた有機相を乾燥させ(MgSO₄)、減圧中で濃縮し、無色の油を得た(5.58 g)。粗生成物をクーゲルロール装置における減圧蒸留により精製した。143 / 3.5 × 10⁻² mbarで主な画分が蒸留され、(R, R) - イソフィトール(= (7R, 11R) - 3, 7, 11, 15 - テトラメチルヘキサデカ - 1 - エン - 3 - オール)を99.3%の純度(5.271 g、96%収率)で無色の油として得た。

10

【0299】

[実験E7: (2-ambo) - - トコフェロールの形成(ステップm)]

国際公開第2005/121115 A1号パンフレットに開示の手法に従って、(R, R) - イソフィトール(= (7R, 11R) - 3, 7, 11, 15 - テトラメチルヘキサデカ - 1 - エン - 3 - オール)を2, 3, 5 - トリメチルベンゼン - 1, 4 - ジオール(= 2, 3, 5 - トリメチルヒドロキノン)と、縮合触媒の存在下において、(2-ambo) - - トコフェロールに縮合させた。

20

【0300】

[実験E8: (2R, 4'R, 8'R) - - トコフェロールの形成(ステップn)]

(2-ambo) - - トコフェロールを、キラル相を用いるクロマトグラフィ分離により分離した。分取クロマトグラフィにより(2R, 4'R, 8'R) - - トコフェロールおよび(2S, 4'R, 8'R) - - トコフェロールを得た。

【0301】

実験E7の(2-ambo) - - トコフェロールのHPLCにより分析した(カラム: Daicel Chiracel(登録商標)OD-H、250 mm×4.6 mm; 溶離液n-ヘプタン中の0.5%エタノール; 流量1 mL/分; 検出220 nm、2 μl注入)。図7b)は、このクロマトグラムを示す(それぞれ、保持時間7.2、8.2分間、50.2:49.2)。140 mg (2-ambo) - - トコフェロールのヘプタン中の溶液を注入し、最大で13.4分間(1)(50.1%)および15.0分間(2)(49.9%)の保持時間で2つのピークを、分取HPLC分離により分離した。図7a)は、分取HPLC分離のクロマトグラムを示す。

30

【0302】

乾燥するまで蒸発および溶解させた後、2つの回収した画分を分析カラムで再分析した(Daicel Chiracel(登録商標)OD-H、250 mm×4.6 mm; 溶離液n-ヘプタン中の0.5%エタノール; 流量1 mL/分; 検出220 nm、2 μl注入)。それぞれ、図7c)、図7d)は、それぞれ、第1の画分と第2の画分のクロマトグラムを示す。前記画分における2種の異性体(それぞれ、保持時間7.2分間、8.2分間)の異性体比は、それぞれ、99.5:0.5(図7c))および0.8:99.2(図7d))である。それ故、これらの2種の異性体をほぼ完全に分取クロマトグラフィにより分離した。

40

【0303】

異性体は、(2R, 4'R, 8'R) - - トコフェロール(保持時間7.2分間)および(2S, 4'R, 8'R) - - トコフェロール(保持時間8.2分間)であると同定された。

【0304】

[実験E8のクロマトグラフィに係る実験の詳細:]

分取分離を、Agilent 1100 デガッサ、Agilent 1100 分取ポン

50

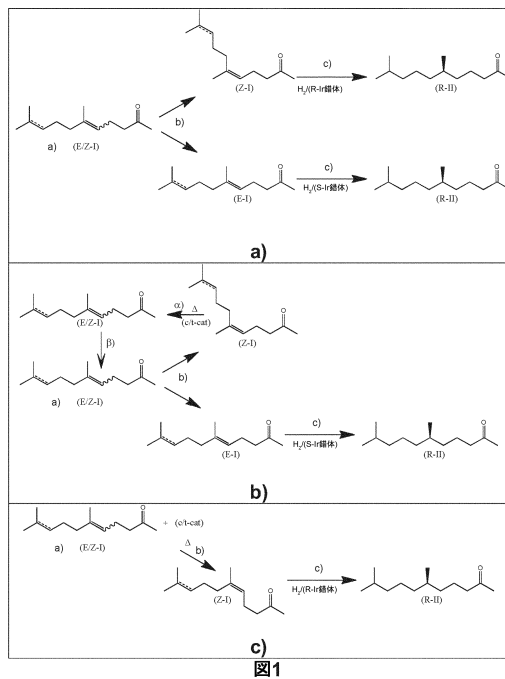
プ、Agilent 1100ダイオードアレイ検出器、chemstation/CC-modeソフトウェアパッケージにより制御されるAgilent 1100MPS G2250Aオートサンプラー/画分コレクタから構成されるAgilent 1100シリーズHPLCシステムで行った。

【0305】

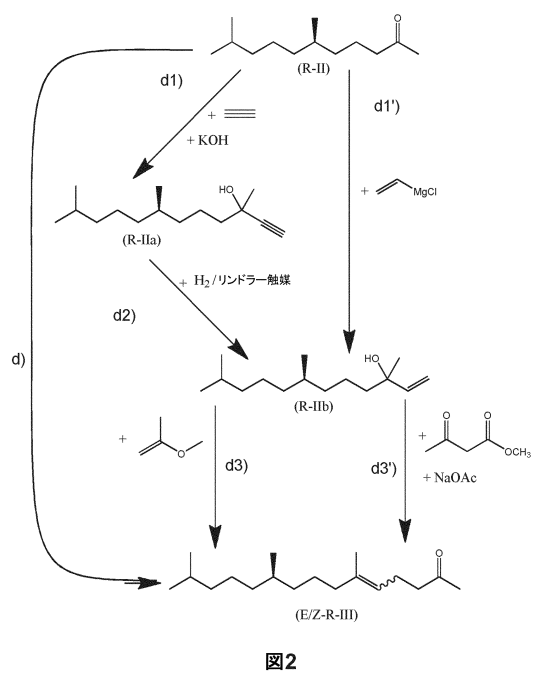
[分取分離に係るHPLC条件:]

カラム: Daicel Chiracel (登録商標) OD-H、250mm×20mm; 溶離液0.5%イソプロパノール、n-ヘプタン中の0.2%酢酸; 流量13ml/分; 検出220nm、400μl注入。

【図1】



【図2】



【図3】

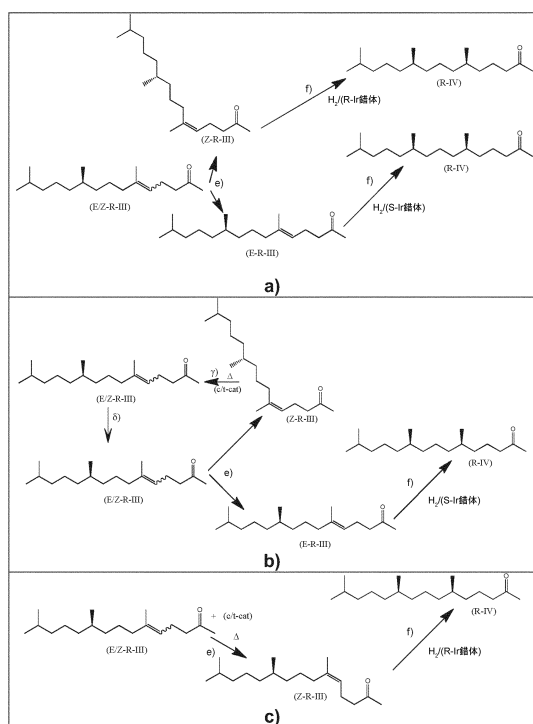


図3

【図4】

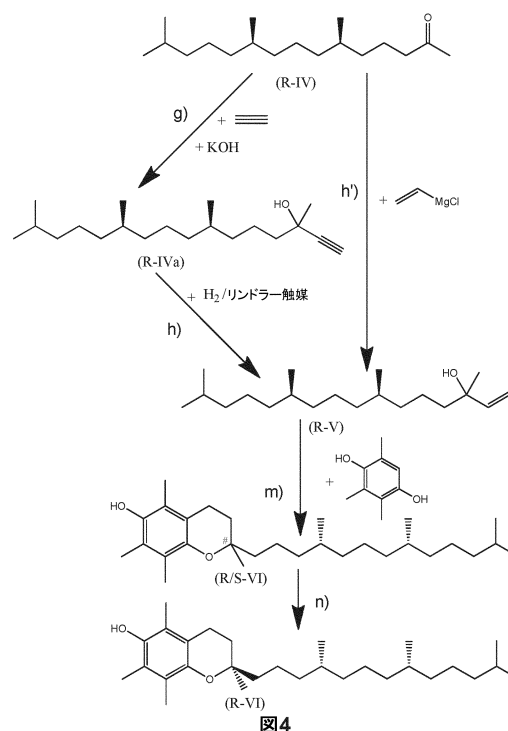


図4

【図5】

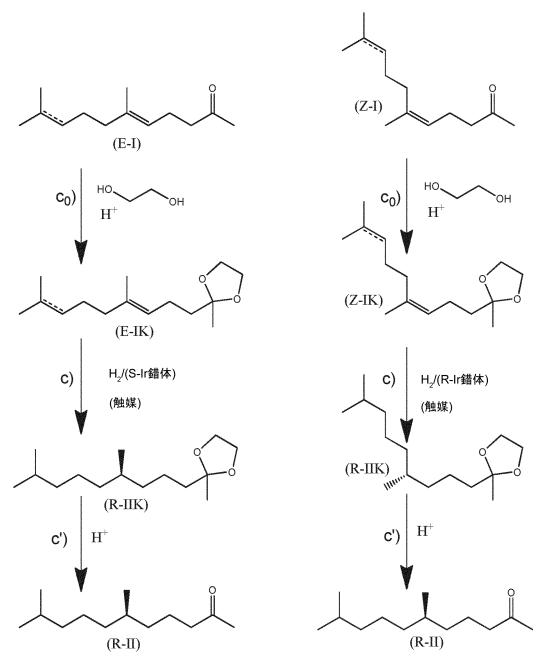


図5

【図6】

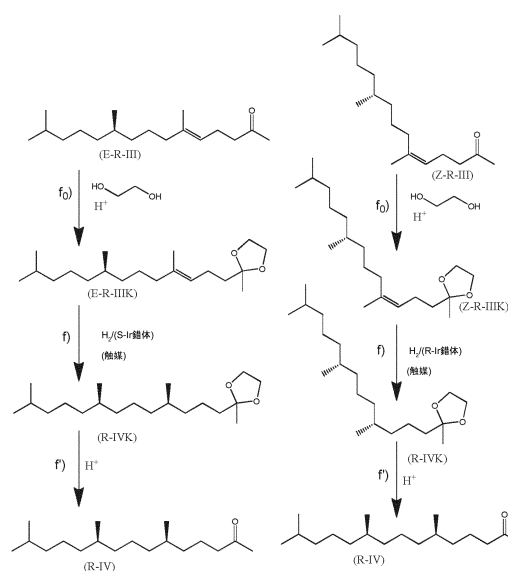


図6

【図 7】

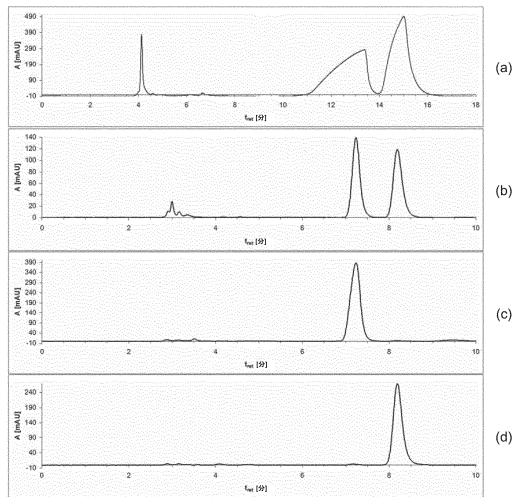


図 7 2-ambo- α -トコフェロールの分離に係るクロマトグラム

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
C 0 7 D 319/06	(2006.01)	C 0 7 D	311/74
C 0 7 C 43/313	(2006.01)	C 0 7 D	319/06
C 0 7 B 53/00	(2006.01)	C 0 7 C	43/313
C 0 7 B 61/00	(2006.01)	C 0 7 B	53/00 B
		C 0 7 B	61/00 3 0 0

- (72)発明者 ボンラス, ワーナー
スイス, シーエイチ - 4 3 0 3 カイザーアウークシュト, ヴルミスヴェク 5 7 6, ケア
オブ パテント デパートメント, ディーエスエム ニュートリショナル プロダクツ リミテ
ッド
- (72)発明者 ネツチェル, トーマス
スイス, シーエイチ - 4 3 0 3 カイザーアウークシュト, ヴルミスヴェク 5 7 6, ケア
オブ パテント デパートメント, ディーエスエム ニュートリショナル プロダクツ リミテ
ッド
- (72)発明者 メドロック, ジョナサン アラン
スイス, シーエイチ - 4 3 0 3 カイザーアウークシュト, ヴルミスヴェク 5 7 6, ケア
オブ パテント デパートメント, ディーエスエム ニュートリショナル プロダクツ リミテ
ッド
- (72)発明者 ステムラー, ルネ トビアス
スイス, シーエイチ - 4 3 0 3 カイザーアウークシュト, ヴルミスヴェク 5 7 6, ケア
オブ パテント デパートメント, ディーエスエム ニュートリショナル プロダクツ リミテ
ッド
- (72)発明者 チュミ, ヨハネス
スイス, シーエイチ - 4 3 0 3 カイザーアウークシュト, ヴルミスヴェク 5 7 6, ケア
オブ パテント デパートメント, ディーエスエム ニュートリショナル プロダクツ リミテ
ッド
- (72)発明者 ヴェルジル, ジェラルドゥス カレル マリア
スイス, シーエイチ - 4 3 0 3 カイザーアウークシュト, ヴルミスヴェク 5 7 6, ケア
オブ パテント デパートメント, ディーエスエム ニュートリショナル プロダクツ リミテ
ッド
- (72)発明者 ヴリース, デ, アンドレアス ヘンドリクス マリア
スイス, シーエイチ - 4 3 0 3 カイザーアウークシュト, ヴルミスヴェク 5 7 6, ケア
オブ パテント デパートメント, ディーエスエム ニュートリショナル プロダクツ リミテ
ッド

審査官 石井 徹

- (56)参考文献 特表2016-506393(JP,A)
特表2015-537055(JP,A)
特表2016-505568(JP,A)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C 0 7 C
C 0 7 D
C 0 7 B 6 1 / 0 0
CAplus/REGISTRY(STN)

- (54) 【発明の名称】 6 , 1 0 - ジメチルウンデカ - 5 - エン - 2 - オンまたは 6 , 1 0 - ジメチルウンデカ - 5 , 9 - ジエン - 2 - オンから調製した (6 R , 1 0 R) - 6 , 1 0 , 1 4 - トリメチルペンタデカン - 2 - オン