

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3623960号
(P3623960)

(45) 発行日 平成17年2月23日(2005.2.23)

(24) 登録日 平成16年12月3日(2004.12.3)

(51) Int. Cl.⁷

F I

C 2 5 B 3/02

C 2 5 B 3/02

C 0 7 C 29/03

C 0 7 C 29/03

C 0 7 C 31/20

C 0 7 C 31/20

Z

C 0 7 C 31/42

C 0 7 C 31/42

C 0 7 C 33/26

C 0 7 C 33/26

請求項の数 6 (全 17 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平5-514965
 (86) (22) 出願日 平成5年2月19日(1993.2.19)
 (65) 公表番号 特表平7-507101
 (43) 公表日 平成7年8月3日(1995.8.3)
 (86) 国際出願番号 PCT/US1993/001483
 (87) 国際公開番号 W01993/017150
 (87) 国際公開日 平成5年9月2日(1993.9.2)
 審査請求日 平成11年12月7日(1999.12.7)
 (31) 優先権主張番号 839,601
 (32) 優先日 平成4年2月21日(1992.2.21)
 (33) 優先権主張国 米国(US)

(73) 特許権者
 セブラコア、インコーポレーテッド
 アメリカ合衆国 01752 マサチュー
 セッツ州 マールボロー、ロック ドラ
 イブ 33
 (74) 代理人
 弁理士 平木 祐輔
 (74) 代理人
 弁理士 石井 貞次
 (74) 代理人
 弁理士 早川 康
 (72) 発明者
 ガオ、ユン
 アメリカ合衆国 01701 マサチュー
 セッツ州 フラミンガム、ウォルセスタ
 ー ロード 1640
 最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 オレフィン化合物の電気触媒的不斉ジヒドロキシル化

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

最初に存在する四酸化オスミウムのモル量を超えるモル量の光学活性グリコールまたは α -ヒドロキシカルボニル化合物類を得るのに効果的な条件のもとで、
 (a) プロトン性媒質中で触媒活性量の四酸化オスミウム-キラルリガンド複合体の存在下にオレフィンの不斉ジヒドロキシル化反応を行い；そして
 (b) 低原子価状態のオスミウム種から、該不斉ジヒドロキシル化反応に再使用しうる四酸化オスミウムを電解的に再生する；
 ことからなる光学活性グリコール類または α -ヒドロキシカルボニル化合物類の電解製造法。

【請求項2】

最初に存在する四酸化オスミウムと第2の酸化剤との合計モル量を超えるモル量の光学活性グリコールまたは α -ヒドロキシカルボニル化合物類を得るのに効果的な条件のもとで、
 (a) プロトン性媒質中で触媒活性量の四酸化オスミウム-キラルリガンド複合体の存在下にオレフィンの不斉ジヒドロキシル化反応を行い；
 (b) 低原子価状態のオスミウム種から、化学的酸化により、該不斉ジヒドロキシル化反応に再使用しうる四酸化オスミウムを再生するのに有効な量の第2の酸化剤を使用し；そして
 (c) 使用済みの第2の酸化剤種から、該化学的酸化反応に再使用しうる第2の酸化剤を

10

20

電解的に再生する；

ことからなる光学活性グリコール類または α -ヒドロキシカルボニル化合物類の電解製造法。

【請求項3】

最初に存在する四酸化オスミウムまたはオスミウム含有先駆物質のモル量を超えるモル量の光学活性グリコールを得るのに効果的な条件のもとで、

(a) オレフィンと有効量の四酸化オスミウムまたはオスミウム含有先駆物質を、プロトン性媒質中で、四酸化オスミウムと触媒活性キラル複合体を形成することができる有効量のキラルリガンドの存在下に接触させ；そして

(b) 該オスミウム含有先駆物質または四酸化オスミウムの還元から生じた低原子価状態のオスミウム種から、触媒量の四酸化オスミウムを再生するのに効果的な量の電流を該媒質に通す；

ことからなる光学活性グリコール類の製造法。

【請求項4】

最初に存在する四酸化オスミウムまたはオスミウム含有先駆物質および第2の酸化剤のモル量を超えるモル量の光学活性グリコールを得るのに効果的な条件のもとで、

(a) オレフィンと有効量の四酸化オスミウムまたはオスミウム含有先駆物質を、プロトン性媒質中で、該オスミウム含有先駆物質または四酸化オスミウムの還元から生じた低原子価状態のオスミウム種の化学的酸化により触媒量の四酸化オスミウムを生成することができる有効量の第2の酸化剤、および四酸化オスミウムと触媒活性キラル複合体を形成することができる有効量のキラルリガンドの存在下に接触させ；そして

(b) 該化学的酸化から生じた使用済みの第2の酸化剤から、有効量の第2の酸化剤を再生するのに効果的な量の電流を該媒質に通す；

ことからなる光学活性グリコール類の製造法。

【請求項5】

最初に存在する四酸化オスミウムのモル量を超えるモル量の光学活性 α -ヒドロキシカルボニル化合物を得るのに効果的な条件のもとで、

(a) プロトン性媒質中で触媒活性量の四酸化オスミウム-キラルリガンド複合体の存在下にエノールエーテルまたはビニルハライドの不斉ジヒドロキシル化反応を行い；そして

(b) 低原子価状態のオスミウム種から、該不斉ジヒドロキシル化反応に再使用しうる四酸化オスミウムを電解的に再生する；

ことからなる光学活性 α -ヒドロキシカルボニル化合物の電解製造法。

【請求項6】

最初に存在する四酸化オスミウムと第2の酸化剤との合計モル量を超えるモル量の光学活性 α -ヒドロキシカルボニル化合物を得るのに効果的な条件のもとで、

(a) プロトン性媒質中で触媒活性量の四酸化オスミウム-キラルリガンド複合体の存在下にエノールエーテルまたはビニルハライドの不斉ジヒドロキシル化反応を行い；

(b) 低原子価状態のオスミウム種から、化学的酸化により、該不斉ジヒドロキシル化反応に再使用しうる四酸化オスミウムを再生するのに有効な量の第2の酸化剤を使用し；そして

(c) 使用済みの第2の酸化剤種から、該化学的酸化反応に再使用しうる第2の酸化剤を電解的に再生する；

ことからなる光学活性 α -ヒドロキシカルボニル化合物の電解製造法。

【発明の詳細な説明】

1. 技術分野

本発明は、オレフィン化合物の不斉ジヒドロキシル化を実施する方法に関する。特定すると、オレフィン基質の不斉ジヒドロキシル化を媒介できる触媒的に活性量の四酸化オスミウム-キラルリガンド複合体を用いる、光学活性なグリコールおよび α -ヒドロキシケトンの製造法を開示する。本発明の方法においては、四酸化オスミウムをオスミウム含有先駆物質から電解的に製造するか、あるいはジヒドロキシル化反応中に形成される低酸化状

10

20

30

40

50

態のオスミウム種から電解的に再生する。さらに、本発明の方法によると、ジヒドロキシル化反応中にそれ自体が電解的に製造されるかまたは再生される第2の酸化剤を用いて、四酸化オスミウムをオスミウム含有先駆物質または低酸化状態のオスミウム種から化学酸化によって製造する。

2. 背景技術

四酸化オスミウムによるオレフィンの不斉ジヒドロキシル化によって光学的に活性なグリコールを製造する方法が文献に記載されている(Sharpless, K.B., et al., J. Org. Chem. 1991, 56, 4585並びにこれに記載の文献)。ジヒドロキシル化反応においては、オレフィン基質は、二重結合に2つのヒドロキシル基が付加することによってジヒドロキシル置換化合物(すなわちグリコール)に変換される。不斉ジヒドロキシル化反応においては、ヒドロキシル基がプロキラルなオレフィン二重結合の特定の面から立体選択的に付加する。この立体面選択性はキラル媒介物質、特に四酸化オスミウムと複合体を形成するキラルな第三アミンリガンドによって可能となる(Hentges, S.G., et al. J. Am. Chem. Soc. 1980, 102, 4263; Jacobsen, E.N., et al. 同上、1988, 110, 1968)。

この不斉反応によって製造される光学活性なグリコールは有機合成の重要なキラル出発物質である。例えば、これらのグリコールはより複雑な分子の先駆物質として有利に使用できる。特に、光学活性な2,3-ジヒドロキシ-3-フェニルプロピオネートから製造される抗癌剤タキソール(taxol)などの薬剤的に活性な化合物が挙げられる(Denis, J.N., et al. J. Org. Chem. 1990, 55, 1957)。また、桂皮酸エステルから製造される光学的に純粋な2,3-ジヒドロキシ-3-アリールプロピオネートがジルチアゼム(Diltiazem)などの抗高血圧薬の製造に使用される(PCT AU88/00345)。また、スチルベンから得られる光学的に純粋なスチルベンジオール(ヒドロベンゾイン)はルイス酸で触媒される不斉ディールス・アルダー反応のキラルリガンドとして使用されてきた(Devine, P.N. and Oh, T., J. Org. Chem. 1992, 57, 396)。さらに、光学的に純粋なグリコールは、ラセミ体カルボニル含有化合物からの化学的に区別可能または分離可能なジアステロマー混合物の製造、すなわち、ケトンおよびアルデヒドからのそれぞれケタルおよびアセタルの製造、に使用できる(Mukaiyama, T., et al. Synthesis, 1987, 1043)。

最初、不斉ジヒドロキシル化反応は、化学量論的量の四酸化オスミウム-キラルリガンド複合体を用いて実施された(Hentgens, S.G. et al. J. Am. Chem. Soc. 1980, 102, 4263; Yamada, T. et al. Chem. Lett. 1986, 131; Tomioka, K., et al. J. Am. Chem. Soc. 1987, 109, 6213)。しかしながら、最近になって、貴重な四酸化オスミウム-キラルリガンド複合体を化学量論的量の以下の量で用いる触媒法の開発によってこの反応の有用性が進展した。この触媒法は、ジヒドロキシル化反応中に生産される低原子価状態のオスミウム種から四酸化オスミウムを再酸化または再生するのに有効である化学量論的量の第2の酸化剤を用いることによって可能となる(Sharpless, K.B. et al. J. Am. Chem. Soc. 1989, 111, 1123; Sharpless, K.B. et al. Tetrahedron Lett. 1990, 31, 2999)。一般に、反応混合物中に存在するオレフィンの最初の量に比べてやや過剰モルの第2の酸化剤を用いると高度の転化が観察される。

米国特許第4,217,291号は、5より小さい原子価状態のオスミウム種から5より大きい原子価状態への化学的再酸化の方法を開示する。化学的酸化剤は有機第二または第三ヒドロペルオキシドである。この特許はまた、触媒量の四酸化オスミウムの存在下にヒドロペルオキシドを用いる、オレフィンのグリコールへのジヒドロキシル化を開示する。

しかしながら、特定の合成法が商業的に成功するか否かは、競合法に対するその方法に関連するコストによることが多い。触媒量の四酸化オスミウムとキラルリガンドに加えて化学量論的量の第2の酸化剤、例えばN-メチルモルホリン-N-オキシドまたはフェリシアン化カリウムを用いることによりオレフィンの不斉ジヒドロキシル化は比較的うまく進行するが、第2の酸化剤のコストは特に大規模なファインケミカルの製造においては無視できない。さらに、製造法において用いる試薬の数と対応する量を減らすための他の要因も同様に重要な考慮の対象となる。このような付加的考慮には、生産性や有効性の問題のほかに、廃棄物処理や環境要因、作業場や健康上の法規などがある。

したがって、市場の要求、地域の必要性に合致し、また管理当局による要求を満足し、ま

10

20

30

40

50

たは先取りさえするために現存の方法を改良する必要性が存在する。

2.1. 公知の電解法

オレフィンのグリコールへの電気化学的酸化における触媒として四酸化オスミウムが使用されてきた。この反応においては、8価の四酸化オスミウムがオスミウム(VI)などの低い酸化状態の種に還元される。次いで低酸化状態のオスミウム種が電極で直接的(Chemical Abstracts, 1973, 82, 36521c)に、あるいはそれ自体が電解的に製造および再生される第2の酸化剤による化学的酸化によって間接的に、電解再生される。例えば、アルカリ溶液中のフェロ-フェリシアン化物レドックス対(Mayell, J.S. IEC Products Res. 1968, 7, 129)、塩化物-次亜塩素酸塩レドックス対(米国特許第3,846,478号)、および酸性条件下におけるクロム(III)-クロム酸塩レドックス対(米国特許第3,953,305号)はすべて、オレフィンのグリコールへのジヒドロキシル化において四酸化オスミウムを再生するために用いられてきた。さらに、米国特許第3,650,918号は第VIII族金属化合物とヨウ化物などの電気化学的に再生された第2の酸化剤の存在下でのオレフィン化合物のアルデヒドへの電気化学的酸化について記載する。オスミウム(VI)のオスミウム(VIII)への直接的電気化学的再酸化が記載されている。セペリン(Shepelin)は、 10^{-3} Mの6価オスミウムの存在下に、“非常に低い電流($10\mu\text{A}/\text{cm}^2$ 以下)と、かなりの電圧(0.7-1.0V)”での白金電極を用いてアルカリ溶液中で、エチレンおよびプロピレンのそれぞれエチレングリコールおよびプロピレングリコールへの転化を報告する(Shepelin, V.A., Novosti Elektrokhim. Org. Soedin. Tezisy Dokl. Vses. Soveshch. Elektrokhim. Org. Soedin., 8th Meeting: Feoktistov, L.G. (編集), 1973, 19-20)。この著者はオスミウム(6+)の還元形が連続的にオスミウム(VIII)に酸化され、前述したオスミウム種の濃度では $2\sim 3\text{mA}/\text{cm}^2$ の電流が得られると主張する。

しかしながら、上記したいずれの場合においても、オレフィン化合物からは光学的に不活性な(ラセミ)グリコールまたはカルボニル化合物が得られる。光学的に純粋な薬剤製造の出発物質として使用できる商業的量の光学活性なグリコールを製造するために、電気触媒的不斉ジヒドロキシル化に基づく新規で効率のよい、かつ経済的に価値がある立体選択的方法が求められている。オレフィンの触媒的不斉電気化学的酸化によって光学活性なグリコールおよび関連化合物を製造することは未だ報告されていない。驚くべきことに、我々は以下に記載する電気触媒的不斉ジヒドロキシル化反応によって、オレフィン化合物から光学活性なグリコールおよび関連化合物を製造できることを見いだした。

3. 発明の概略

本発明は、プロトン性媒質中、触媒量のキラルリガンドの存在下に、触媒的に活性な量の四酸化オスミウムの電解再生によって、オレフィンの不斉ジヒドロキシル化(ADH)が実施される、光学活性なグリコールの製造法に関する。あるいは、電解再生は第2の酸化剤に対して行われ、この酸化剤が次に四酸化オスミウムを化学的に再生することができる。好ましくは、プロトン性媒質は有機成分を含む水性溶媒からなる。

本発明の一般的態様では、オレフィンの不斉ジヒドロキシル化は、プロトン性媒質中、触媒的に活性な量のオスミウム含有先駆物質とキラルリガンドの存在下に実施される。好ましくは、プロトン性媒質は少なくとも1つの水混和性有機溶媒を含む水性アルカリ溶液、または水と少なくとも1つの水不混和性有機溶媒とのアルカリ溶媒混合物からなる。本発明の好ましい態様においては、オスミウム含有先駆物質は四酸化オスミウムに電解的に転換され、次いでこれがキラルリガンドとキラル複合体を形成する。ADH反応の過程において、四酸化オスミウムは低原子価状態のオスミウム種に還元される。本発明の方法によると、このような低原子価状態のオスミウム種は電極(アノード)で四酸化オスミウムへと電解的に再生(すなわち再酸化)されて、これにより触媒サイクルを完了する。したがって、最初に存在した触媒のモル量より過剰な量で光学活性なグリコール生成物が製造される触媒法が得られる。一般に、得られる生成物の量は電気化学的反応により消費される電流量に比例する。

換言すれば、全体の反応は、オスミウム含有先駆物質/触媒またはキラルリガンドの有意な正味損失なしに、水と電気の消費だけを伴う。本発明は以下の化学反応式を参照するこ

10

20

30

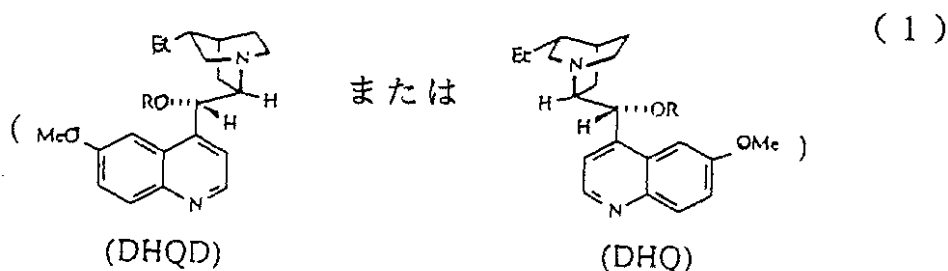
40

50

とによって最もよく理解される：

(I) 光学活性なグリコールの生成 (*はキラル種を表す)：

$\text{OsO}_4(\text{OH})_2^{2-} + \text{L}^*$ (キラルリガンド、例えば、DHQDまたはDHQ)



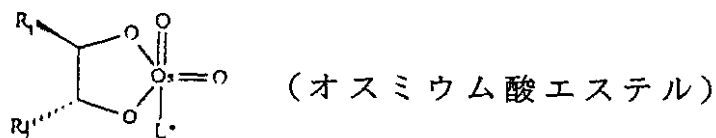
10



$\text{OsO}_4 \cdot \text{L}^* + \text{オレフィン} \text{---} \rightarrow \text{オスミウム酸エステル}$

(以下参照)

(2)



20

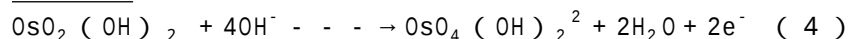
$\text{オスミウム酸エステル} + 2\text{H}_2\text{O} \text{---} \rightarrow \text{グリコール} + \text{L}^*$

30

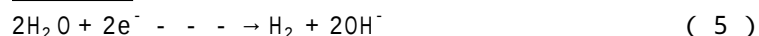
$+ \text{OsO}_2(\text{OH})_2$ (3)

(II) 四酸化オスミウムの電気再生

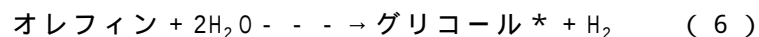
アノード



カソード



(III) 全体の触媒反応：



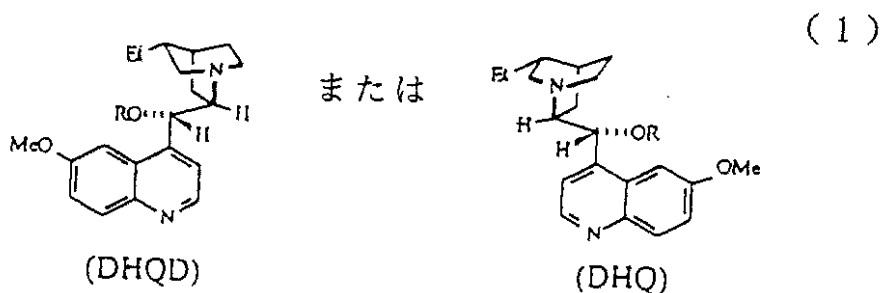
本発明の別の態様においては、ADH反応をプロトン性媒質中、触媒的に活性な量のオスミウム含有先駆物質、キラルリガンド、および有効量の第2の酸化剤の存在下を実施する。このような第2の酸化剤は、オスミウム含有先駆物質またはこのようなADH反応によって生じる低原子価状態のオスミウム種の化学的酸化によって触媒的に活性な四酸化オスミウムを再生するために存在する。本発明の方法によると、使用済みの(あるいは還元された)第2の酸化剤種は次いでアノードにおいて電解的に再生されて触媒サイクルを完了する。したがって、光学活性なグリコールは、最初に存在するオスミウム種と第2の酸化剤を合わせたモル量より過剰のモル量で製造される。事実、全体の反応は、オスミウム含有先駆物質/触媒、第2の酸化剤またはキラルリガンドの対応する消費なしに、水と電気の消費だけを伴う。本発明のこの点は以下の化学反応式を参照することによって最もよく理解される：

40

50

(IV) 光学活性なグリコールの生成：

$\text{OsO}_4(\text{OH})_2^{2-} + \text{L}^*$ (キラルリガンド、例えば、DHQDまたはDHQ)



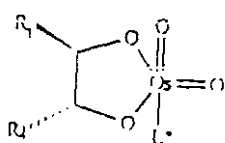
10



$\text{OsO}_4 \cdot \text{L}^* + \text{オレフィン} \text{---} \rightarrow \text{オスミウム酸エステル}$

(以下参照)

20



(オスミウム酸エステル)

$\text{オスミウム酸エステル} + 2\text{H}_2\text{O} \text{---} \rightarrow \text{グリコール} + \text{L}^*$

30

$+ \text{OsO}_2(\text{OH})_2$ (3)

(V) 四酸化オスミウムの再生

$\text{OsO}_2(\text{OH})_2 + 2 \text{酸化剤 (酸化型)} + 4\text{OH}^- \text{---} \rightarrow$

$\text{OsO}_4(\text{OH})_2^{2-} + 2 \text{酸化剤 (還元型)} + 2\text{H}_2\text{O}$ (7)

(VI) 第2の酸化剤の電気再生：

アノード

$2 \text{酸化剤 (還元型)} \text{---} \rightarrow 2 \text{酸化剤 (酸化型)} + 2\text{e}^-$ (8)

カソード

$2\text{H}_2\text{O} + 2\text{e}^- \text{---} \rightarrow \text{H}_2 + 2\text{OH}^-$ (5)

40

(VII) 全体の触媒反応

$\text{オレフィン} + 2\text{H}_2\text{O} \text{---} \rightarrow \text{グリコール}^* + \text{H}_2$ (6)

本発明の好ましい態様においては、オスミウム含有先駆物質はオスミウム(VIII)含有化合物、好ましくは四酸化オスミウム自体、またはその機能的な均等物から誘導される。適当なオスミウム含有先駆物質には、オスミウム酸カリウムまたは三塩化オスミウム、三臭化オスミウムなどの低原子価状態のオスミウム化合物またはその機能的な均等物を含むが、これに限定されない。キラルリガンドは耐酸化性のキラル第三アミン、好ましくはキニンやキニジンなどのキナアルカロイド、その誘導体または機能的な均等物である。第2の酸化剤は、もしこれが存在する場合には、クロムまたは鉄化合物が好ましく、鉄(III)、例えばフェリシアン化ナトリウムまたはカリウムなどのフェリシアン化物が最も好まし

50

い。他の適当な第2の酸化剤には次亜塩素酸塩または次亜臭素酸塩が含まれるが、これに限定されない。

したがって、本発明の目的は光学活性化合物、特にグリコールの製造法を提供することにある。該方法は反応を完了するために必要な貴重な試薬の量を減少できる。特に、本発明の目的は、ADH反応触媒の立体選択性の利点を保持しながら、大量の光学活性なグリコールを提供する電気化学的手段を提供することにある。

さらに本発明の目的は光学活性な α -ヒドロキシカルボニル含有化合物の製造法を提供することにある。

本発明の目的はまた、適当なオスミウム含有先駆物質または低原子価状態のオスミウム種の電解によって触媒的に活性な四酸化オスミウムを直接再生する、“直接”電気触媒ADH反応によって製造された光学活性なグリコールを提供することにある。

10

本発明の目的はまた、オスミウム含有先駆物質またはADH反応で製造される低酸化状態のオスミウム種の化学的酸化によって触媒的に活性な四酸化オスミウムを製造する、“間接”電気触媒ADH反応によって製造された光学活性なグリコールを提供することにある。このような化学的酸化反応は、それ自体がその還元型から電解的に再生される第2の酸化剤を用いて実施される。

4. 定義

特に記載しない限りは、以下の用語は本明細書において以下のごとく定義される：

オレフィンまたはオレフィン化合物とは、化学試薬に接近容易であるか、またはさらなる官能化を受けやすい少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を含む化合物と定義され、これに限定されないが、アルケン、エノールエーテル、ビニルハライド（例えばビニルクロリド）を含む；

20

ADHとは、不斉ジヒドロキシル化、すなわち、オレフィンの炭素-炭素二重結合へのヒドロキシル基の付加をもたらす反応をいい、このとき付加はオレフィンの方の面への付加がオレフィンの他の面への付加よりも優先しておこる；

キラル中心とは普通、4つの異なる基が結合する四面体炭素原子として定義され、キラル中心は“キラル”分子間の立体化学、空間関係の基礎を形成する；

プロキラルとは、キラル中心をもたないが、通常三方(trigonal)の炭素原子（例えば、カルボニル基またはオレフィンの sp^2 混成炭素中心）へのさらなる化学基の付加によってキラル分子に変換されるような化合物をいう；

30

キラルリガンドとは、金属中心と会合し、錯体形成し、またはキレート形成し、得られる複合体自体が左右像(handedness)をもつ（すなわち、得られる複合体自体がキラルである）ことのできる光学活性なキラル分子をいう；

本明細書中でオスミウム含有先駆物質とは、触媒的に活性な四酸化オスミウムに変換されるオスミウム金属を含むすべての化合物をいう；

本明細書中で低原子価状態のオスミウム種とは、より広い用語である“オスミウム含有先駆物質”の中の一部を意味し、四酸化オスミウム(VIII)の還元によって得られる“還元された”または低酸化状態のオスミウム含有化合物を含む；

第2の酸化剤とは、“オスミウム含有先駆物質”または“低原子価状態のオスミウム種”を触媒的に活性な四酸化オスミウムへと化学的に再酸化することのできる化学物質をいい、さらにこのような第2の酸化剤は、このような化学的再酸化によって生成される“還元された”種または“使用済み”第2の酸化剤から電気化学的に再生されることができるとでなければならない。

40

5. 発明の詳細な説明

本発明は、化学量論的（すなわち触媒的）量以下の量のキラルリガンドおよび触媒量の四酸化オスミウムの存在下にオレフィン基質の不斉ジヒドロキシル化を行う電解的方法に関する。特に、ADH反応から得られる低原子価状態の還元されたオスミウム種を電解的に四酸化オスミウムへとリサイクルまたは再生して戻し、そしてこの四酸化オスミウムがキラルリガンドとともにキラル複合体を形成して更なるADH反応に用いられる。したがって、触媒的に活性な四酸化オスミウム単独の最初の量から得られる筈であった量よりも多量の

50

光学活性生成物が得られる。本発明の特定の態様においては、適当なオスミウム含有先駆物質は、四酸化オスミウム自体、またはオスミウム酸カリウムなどのオスミウム(VIII)含有化合物を含むが、これに限定されない。

本発明の方法によって触媒的に活性な四酸化オスミウムを電解的に製造できる、他の低原子価状態のオスミウム含有先駆物質化合物が米国特許第4,217,291号およびヨーロッパ特許出願第83303673.4号(1983年6月24日公開)に記載されており、これらの開示はそのすべてを参考として本明細書に組み入れる。

一般に、使用される四酸化オスミウム、オスミウム含有先駆物質、または低原子価状態種の量は、オレフィン化合物の量の約0.01%~5%モル当量、好ましくは約0.5%~1.5%モル当量の範囲である。キラルリガンドの量は一般にオレフィンの約0.05%~10%モル当量、好ましくは約0.5%~5%モル当量の範囲である。

10

反応はプロトン性媒質、好ましくは約8~13、好ましくは約9~12の範囲のpHをもつ、有機成分を含む水性アルカリ溶液中で実施する。反応は約0~60、好ましくは5~20の範囲の温度で実施する。

電解(アノード酸化)による低原子価状態のオスミウム種からの四酸化オスミウムの直接再生およびこれに続くADH反応は電解槽中で実施するのが便利である。本発明に適した電解槽のデザインは絶対的なものではなく、当業者に公知のものでよい。例えば、本発明に適した電解槽はGoodridge, F. and King, C. J. H., Technique of Electroorganic Synthesis, N. L. Weinberg編集, Wiley & Sons, New York, Chapter 2, 1974; Organic Electrochemistry, 3rd Ed., Lund, H. and Baizer M. M. 編集, Dekker, Marcel, New York, 1991に記載されている。

20

電解槽の電極はいかなる適当な金属物質も使用できる。これらは通常白金またはイリジウム箔などの貴金属から調製されるか、あるいはチタンまたはスチールなどの金属支持体に貴金属をコーティングすることによって調製される。イオン交換膜のような半透膜の仕切を用いてアノード区画をカソード区画から分離することができる。一般に、2~50mA/cm²、好ましくは15~25mA/cm²の範囲の印加電流密度を用いることができる。電解は、少なくとも理論量の電気が消費されるまで行うことができる。電解の後、生成物を単離し、当業界で公知の方法のいずれかを用いて触媒を回収する。

本発明の別の態様においては、オスミウム含有先駆物質またはADH反応に由来する低原子価状態の還元されたオスミウム種を再酸化するために第2の酸化剤種を用いる。この場合、電解再生工程は、上記の化学的再酸化反応によって生成された使用済みの第2の酸化剤種からの第2の酸化剤の再構成を行う。この方法では、化学的再酸化工程のために追加の第2の酸化剤を使用することができる。したがって、より多くの光学活性なグリコール生成物を生産するADH反応のさらなる循環が可能になる。本発明の特定の態様においては、適当な第2の酸化剤にはフェリシアン化物(例えば、フェリシアン化ナトリウムまたはカリウム)、次亜塩素酸塩(例えば、次亜塩素酸ナトリウム)、次亜臭素酸塩などを含むが、これに限定されない。

30

一般に、選択しうる第2の酸化剤は、オスミウム含有先駆物質または低原子価状態のオスミウム種を四酸化オスミウムに酸化でき、一方それ自体が使用済みの第2の酸化剤種から電気化学的に再生されうるような化合物を含む。好ましくは、このような第2の酸化剤はOsO₄/OsO₄²⁻のレドックス対の電位(NHE(標準水素電極)に対して0.43V)よりも高い標準還元電位をもち、一般には約0.5V~約2.5V(NHEに対して)の範囲であり、最も好ましくは約0.6V~約2.0V(NHEに対して)である。驚いたことに、フェリシアン化物のような第2の酸化剤種の電解再生が、このような一般的電位範囲で反応混合物中の他の興味のある重要な化学種に悪影響または害を及ぼすことなく実施できるということを発見した。例えば、使用済み第2の酸化剤種から第2の酸化剤を再生するのに有効で、しかも混合物中の他の成分、例えばキラルリガンド、オスミウム-キラルリガンド複合体、オレフィンまたは生成物であるグリコールが望ましくない副反応を受けないように選択される電位で電解再酸化が実施できる。使用する第2の酸化剤の量は一般に、存在するオレフィン基質のモル当量の約10%~約100%、好ましくは約10%~約50%の範囲である。

40

いずれの場合でも、光学活性なグリコール生成物の量は電解工程によって消費される電流

50

の量にほぼ比例する。本発明の好ましい態様においては、少なくともオスミウム含有先駆物質、低原子価状態のオスミウム種、または第2の酸化剤の電解再生工程は電気化学槽中において行う。さらに好ましくは、電解再生は、電解槽のアノード区画とカソード区画が半透明の仕切で分割された分割電解槽のアノード部分で実施される。仕切はカチオンまたはアニオン交換膜などの適当なイオン交換膜でよく、最も好ましくはクロル-アルカリ工業で広く用いられてきたナフイオン(NafionTM)カチオン交換膜などの過フッ素化イオン交換膜でありうる。

槽のアノードは白金、イリジウム、または金属支持体上の白金またはイリジウムで構成される複合材料(例えば、Pt/Ti、Pt/Nb、またはIr/Ti)などの適当な耐酸化性金属で構成される。適当なアノードはまた、金属支持体にコーティングされた貴金属酸化物(例えば、IrO₂/Ti)で作製される。アノードのための好ましい金属は白金である。カソードはスチール、ニッケル、高表面積Niコーティング、または貴金属コーティング(例えば、Pt/Ti、Pt/Nb)、好ましくは白金で構成される。いずれの電極の表面積も電解槽の大きさに依存する。例えば、50~100mLの大きさの槽では、電極の大きさは約2cm²から約5cm²の範囲である。

電解は文献記載のようにして(例えば、Electrosynthesis; From Laboratory, To Pilot, To Production, Genders, J.D. and Pletcher, D. 編集, The ESC, Inc. 1990; Fry, A.J., Synthetic Organic Electrochemistry, 2nd. Ed., Wiley & Sons, New York, 1989)市販の装置を用いて制御電位モードまたは定電流モードのいずれかで実施できる。制御電位モードでは、アノード(作動電極)の電位をモニターするために参照電極を用い、電位可変器によって電位が制御され維持される。約0.20V(NHEに対して)の標準レドックス電位をもつAg/AgCl参照電極を用いる場合には、第2の酸化剤としてフェリシアン化物を用いて0.2V(Ag/AgClに対して)のような小さい作動電位を用いることができる。より簡便には、定電流の電力供給を用いて電解を定電流モードで行うことができる。約10mA/cm²から約60mA/cm²の定電流を用いることによって、1.0~3.0ボルトの槽内電位が得られる。いずれのモードでも、約0 から約60 、好ましくは約5 から約20 で電解を実施できる。電解で消費される電気量は電量計を用いてモニターできる。電解では90%以上の電流効率が得られ、これは消費された電気の少なくとも90%がオレフィン化合物の酸化に消費されたことを意味する。

特定の実験の必要性に応じて電解装置にその他の要素を加えることもできる。例えば、消費電気をモニターするための電量計に加えて、電圧および電流をモニターするためのマルチメーター、一定の反応温度を維持するための攪拌棒と水浴、または例えば一定の電位条件下における時間の関数として電流を調べるためのチャートレコーダーなどを選択することが当業者には可能である。上記の各モードで実施される電解反応を以下に詳しく記載する。

槽の各区画に適当な溶液を装填し、カソード区画には水性電解質溶液、そしてアノード区画にはオレフィン基質、オスミウム含有化合物またはその機能的均等物、キラルリガンド、および場合により第2の酸化剤を含むプロトン性媒質混合物を装填する。一般に、一定濃度のアニオンおよびカチオン種双方を与える電解溶液であれば何でも使用できる。例えば、K₂CO₃などの炭酸のアルカリ金属塩またはアルカリ土類金属塩、またはKOHなどの水酸化物の水溶液がアノード液として使用できる。これらの溶液は電解ADH反応に最も好ましいアルカリ性pHを与えるのにも有用である。硫酸やリン酸などの希酸溶液、およびKHSO₄やNaH₂PO₄などの硫酸やリン酸の塩を仕切られた電解槽中のカソード液として使用できる。

本発明の特定の態様においては、約8~13、好ましくは約9~12の範囲のpHで有機成分を含む水性アルカリ溶液中で電解を実施する。アルカリ金属炭酸塩または水酸化物またはその他の均等な塩基を加えることによって溶液をアルカリにする。非分割電解槽または分割槽中でアニオン交換膜を用いる場合には、電解中に生じる水酸化物によって溶液をアルカリ性にし、所望のpHに維持するために適当なバッファーを用いる。分割電解槽またはカチオン交換膜を用いる場合には、通常カソード液として希酸を用い、アノード溶液のpHを好

10

20

30

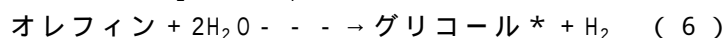
40

50

ましくは9～12の範囲に維持する。

所望の光学活性グリコールを大規模に製造するには流動槽 (flow cell) システムを用いることができる。このような大規模な装置の詳細はElectrosynthesis, From Laboratory, To Pilot, To Production; Genders, J.D. and Pletcher, D., 編集, The ESC, Inc. 1990に記載されており、その開示は参考としてここに組み入れる。

上述したように、オスミウム (VIII) が $[OsO_4(OH)_2]^{2-}$ の形で、そしてオスミウム (VI) が $[OsO_2(OH)_4]^{2-}$ の形である場合の全体の反応は以下の通りである：



この反応では、ヒドロキシラジカル2当量がプロキラルオレフィン基質の特定の面から立体選択的に付加して光学活性 (*) グリコールを生成する。

本発明では、全体の化学反応式 (6) に示すように、水の供給源が必要であり、本発明の1態様では、プロトン性媒質が水または水と有機溶媒の混合物を含んでいる。

場合により、各種有機溶媒が本発明の方法に使用できる。しかしながら、有機溶媒は電解および酸化に耐性でなければならない。適当な有機溶媒の例には、第三アルコール (例えば、*t*-ブチルアルコール、*t*-アミルアルコールなど)、エーテル (例えば、メチル *t*-ブチルエーテル、ジイソプロピルエーテルなど)、芳香族溶媒 (例えば、ベンゼン、トルエン、キシレンなど)、非反応性ケトン (例えば、メチルイソブチルケトン、シクロヘキサノンなど)、ニトリル (例えば、アセトニトリルなど)、ハロゲン化合物 (例えば、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタンなど)、または飽和炭化水素 (例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、イソオクタンなど) を含むが、これに限定されない。過塩素酸リチウム、アルキルまたはアリアルスルホン酸の塩およびスルファミドなどの適当な塩を反応に加えて溶液の導電率を増加することができる。

本発明の好ましい態様によると、プロトン性媒質は水と第三アルコール、特に *t*-ブチルアルコールとの混合物を含む。有機溶媒に対する水の比は非常に広い範囲を含む。しかしながら、典型的には約3:1から約1:3の範囲の水/有機溶媒の容量/容量比が適しており便利である。好ましくは、その比は約1.5:1から約1:1.5の範囲、最も好ましくは約1:1である。電解の間、媒質は好ましくは攪拌によって混合するが、もちろん基質および/または有機溶媒が水不混和性である場合にはエマルジョンが形成され得る。

化学反応式 (1) に示すように、遷移金属化合物がキラル補助リガンド (L^*) と結合して遷移金属-キラル補助リガンド複合体を形成する。理論に拘束されるのを望むわけではないが、このキラル複合体がその後より大きい複合体 (すなわち、(オレフィン) 金属 (L^*) またはオスミウム酸エステル (化学反応式 (2) 参照) を形成すると考えられる。このより大きい複合体が最終的に光学活性グリコール (グリコール*)、還元された低原子価状態の遷移金属種およびキラル補助リガンドに分解する。化学反応式 (1) および (2) の化学に関しては既に文献 (例えば、Sharpless, K.B. et al. Tetrahedron Lett. 1990, 32, 3965) ならびにそこに引用されている参考文献、そのすべての開示をここに参考として組み入れる) に記載されている。

本発明への使用に適したキラルリガンドは、シャープレス (Sharpless, K.B. et al. J. Org. Chem. 1991, 56, 4585) の記載するキラルな第三アミン化合物、好ましくはキニン、キニジンまたはその誘導体などのキナアルカロイドである。例えば、2-クロロ-4-メチルキノリンとジヒドロキニン (MEQ-DHQ) またはジヒドロキニジン (MEQ-DHQD) との反応によって生成するキニンまたはキニジンの誘導体、および1,4-ジクロロフタラジンとジヒドロキニン (PHAL-DHQ) またはジヒドロキニジン (PHAL-DHQD) との反応によって生成するキニンまたはキニジンの誘導体を本発明に使用できる。通常、使用するキラルリガンドの量はオレフィンの約0.1%から約10%モル当量の範囲であり、好ましくは約0.5%から約5.0%モル当量である。

ADH反応の基質として広範囲のオレフィン化合物を用いることができることも当業者には公知である。しかしながら、テトラ (嵩高い基) - 置換アルケンなどの立体障害の高いオレフィンは触媒活性な四酸化オスミウム-キラルリガンド複合体との相互作用がほとんどないので、合成的に有用な量の光学活性グリコールが容易に得られないかも知れない。こ

10

20

30

40

50

のような考慮、ならびにキラル中心が不斉ジヒドロキシル化によって生成されるように、不飽和化合物中に十分な置換基が存在していて、かつ一定の方式で配置されていなければならない、という更なる認識は別にして、一置換（１ - または ２ - ）、二置換（１, ２ - または ２, ２ - ）および三置換（１, １, ２ - または １, ２, ２ - ）アルケンを含む多数のオレフィンが基質として使用できる。本発明のADH反応に使用できるオレフィン基質のリストはSharple

ss, K. B. et al. J. Org. Chem. 1991, 56, 4585に記載されている。さらに、カルボニル化合物（例えば、ケトンまたはアルデヒド）から誘導されるエノールエーテルなどのオレフィン化合物も基質として使用でき、ジヒドロキシル化生成物のその場での加水分解によって、グリコールの代わりに α - ヒドロキシカルボニル化合物を与える。例えば、１ - フェニル - １ - メトキシプロペン、１ - フェニル - １ - トリメチルシリルオキシプロペン、１ - （３ - クロロフェニル） - １ - メトキシプロペン、１ - エトキシシクロヘキセンなどのエノールエーテルが実際に光学活性な２ - ヒドロキシプロピオフェノン、２ - ヒドロキシ - ３ - クロロプロピオフェノンまたは２ - ヒドロキシシクロヘキサノンに変換される。

10

２ - クロロ - ２ - ブテン、２ - ブロモ - ２ - ブテン、１ - フェニル - １ - クロロプロペン、１ - （３ - クロロフェニル） - １ - クロロプロペン、１ - クロロシクロヘキセンなどのビニルハライドも適当な基質であり、中間体 α - ヒドロキシ - ハロヒドリンの分解によって対応する α - ヒドロキシカルボニル化合物を生成する。有機層中のオレフィン化合物の濃度は好ましくは約0.2Mから約1.0Mの範囲である。

これらのオレフィン基質は当業界で公知または自明な方法によって製造または入手できる。例えば、ラロック（R. C. Larock）はComprehensive Organic Transformations, VCH, 1989

20

の中で不飽和化合物のいくつかの製造法を開示する。また、本発明では光学活性なキラルリガンドのキラリティによってグリコール生成物のいずれかのエナンチオマーを選択的に製造することも当業者には明らかであろう。例えば、キニン誘導体をキラルリガンドとして用いる場合、１つのグリコール異性体が優先的に形成される。一方、キニジン誘導体を用いる場合には、キニンまたはその誘導体を用いて形成されるグリコールとは反対のエナンチオマーが得られる。特に、キニジン由来のリガンドを用いると（R） - スチレンジオールが得られ、一方キニン由来のリガンドを用いると（S） - スチレンジオールが得られる。

本発明の方法によって製造される光学活性グリコール中間体を用いて、標準法によって、光学活性で生物活性な化合物の全合成が次に行われる。このような例には、（S） - １ - ナフチルグリセロールからの（S） - プロプラノロールなどのベータ遮断剤として知られる抗高血圧剤の合成（Rao, A. V. Rama et al. Tetrahedron: Asymmetry, 1990, 1, 697）；（2S, 3R） - （-） - メチル - ２, ３ - ジヒドロキシル - ３ - フェニルプロピオネートからの抗癌剤であるタキソールの側鎖の製造（Denis, J. - N. et al., J. Org. Chem. 1990, 1957）；および２ - アリールプロペンから本発明を用いて得られる２ - アリール - １, ２ - プロパンジオールからの（S） - イブプロフェンまたは（S） - ナプロキセンなどの２ - アリールプロピオン酸抗炎症剤の製造が含まれる。上記の文献、およびこの明細書に引用するすべての文献はそのすべてを参考としてここに組み入れる。さらに、本発明によって製造される光学活性グリコールまたは α - ヒドロキシカルボニル生成物を利用、またはこれから究極的に利益を得ることのできる、これらの価値ある化合物の他の合成法も当業者には明らかであらう。

30

40

本発明の特定の態様においては、ADH反応はオスミウム触媒の直接電解再酸化によって行われる。有利には、この反応は例えば0.5V（Ag/AgCl参照電極に対して）のアノード電位での制御電位モード、または例えば30mA/cm²の電流密度での定電流モードで、白金箔をアノードおよびカソードとして用いて実施される。したがって、触媒量のキラルリガンド、例えば5.0%モル当量のPHAL - DHQ、および触媒量、例えば5.0%モル当量のOsO₄の存在下に、周囲温度、適当な溶媒、例えばt - ブチルアルコール - 水（１: １、v/v）中、約10 ~ 12のpHで α - メチルスチレンが（S） - ２ - フェニル - １, ２ - フェニル - １, ２ - プロパンジオールに転化される。

大規模な電気触媒ADHのためには、反応を市販の多平行電極槽（multi - parallel electro

50

de cell) を用いて便利に行うことができる (例えば、Electrosyn thesis, From Laboratory, To Pilot, To Production; Genders, J.D. and Pletcher, D. 編集, The ESC, Inc. 1990 を参照のこと)。したがって、熱交換器をもつ 2 つの溜め (1 つはカソード液のためのものであり、他方はアノード液のためのものである) からなる仕切られた多平行電極槽が構成される。ADH 反応に必要な試薬をアノード溜めに装填し、反対の電極溜めには酸性電解液を装填する。必要な転化率が達成されるまで、対応する電極区画中に電解液を循環させながら、定電流または制御電位モードのいずれかで電解を実施する。次いでアノード液を別のタンクに移して常法で後処理して所望の生成物を得る。次いでキラルリガンド、オスミウム含有種、および存在するときにはフェリシアン化物などの使用済みの第 2 の酸化剤を再循環させて次の反応サイクルに使用する。詳細を以下に記載する。

10

本発明の原理は以下の特定の実施例によってさらに詳細に説明されるが、これらはいずれも本発明を限定するものと解してはならない。

6. 実施例

6.1. 第 2 の酸化剤の存在下における 2 - (4 - イソブチルフェニル) - プロペンの制御電位電気触媒 ADH の一般的方法

アノード区画 (容量 100mL)、カソード区画 (100mL) からなり、2 つの区画が半透性の Nafion 型カチオン交換膜で仕切られた電解槽の、それぞれが白金箔 (各大きさが 5cm^2) で作製されたアノードとカソードに、カソード区画には KH_2PO_4 (50mL、0.5M) 溶液を、そしてアノード区画には H_2O (50 ~ 60mL)、 t -BuOH (40 ~ 50mL)、 K_2CO_3 (30 ~ 40mmol、4.14 ~ 5.52g)、および $\text{K}_4\text{Fe}(\text{CN})_6 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (4.0mmol、1.69g) を加える。次いでアノード区画に参照電極 (Ag/AgCl 電極) を取り付け、市販の電位可変器によってアノード電位を 0.3 ~ 0.4V (Ag/AgCl 参照電極に対して) に調整する。ほとんどのフェロシアン化物がフェリシアン化物に変換されるまで (約 340 クーロンの電気量) 20 で混合物を電解する。次いでリガンド (MEQ - DHQD) (0.15mmol、71mg) および OsO_4 (トルエン中 0.196M、0.01mmol、0.051mL) を加えて、すべてのリガンドが溶解するまで電気を通さずに混合物を攪拌する。次いでオレフィンを加え、所望の量の電気が消費されるまで電解を続ける (反応を TLC でモニターする)。フェリシアン化カリウム (4.0mmol、1.32g) を使用する場合には、すべての成分と一緒に加える。次いで混合物をフラスコに移して Na_2SO_3 または K_2SO_3 (5 ~ 10g) で反応を停止する。水層を分離し、 t -BuOMe (3 × 50mL) で抽出する。有機層を合わせて 10% H_3PO_4 (15mL) および NaHCO_3 (飽和水溶液) (15mL) で順次洗浄する。 MgSO_4 (5g) で乾燥して溶媒を除去した後、粗ジオールを固体として得て、これをキラルセル (chiral cell) 0J カラムを用いる HPLC によってエナンチオマー過剰 (enantiomeric excess: ee) を分析する。粗生成物をヘキサンから再結晶してさらに精製し、白色固体を得る。このような制御電位条件下では、電流効率は少なくとも約 90% であることが示される。2 - (4 - イソブチルフェニル) プロペンを用いて各種条件下で実施した電気触媒 ADH の結果を表 I にまとめた。一般に、キニジン由来のリガンド MEQ - DHQD を用いると、(R) - 2 - (4 - イソブチルフェニル) - 1,2 - プロパンジオールが 90% 以上の収率と 50 - 70% ee の光学純度で得られる。表 I において、転化率とは消費された基質オレフィン化合物の量を最初に存在した基質量のパーセントとした表した数値を意味する。

20

30

表 I

2 - (4 - イソブチルフェニル) - プロペンの電気触媒 ADH の結果

エントリ-	$K_3Fe(CN)_6$ (mmol)	K_2CO_3 (mmol)	有機溶媒 (mL)	電圧 (V)	電気量 (クーロン)	転化率 (%)	時間 (時)	ee で表した 光学純度 (粗)
1	n=3 (2.0 mmol)	40	t-BuOH (50 mL)	0.30	1891	39	21	71.6
2	n=3 (4.0 mmol)	50	t-BuOH (50 mL)	0.30	1784	98	9.0	74.6
3	n=3 (4.0 mmol)	50	t-BuOMe (50mL)	0.40	1364	88	26	77.6
4	n=4 (4.0 mmol)	30	t-BuOH (40 mL)	0.34	1840	95	8.5	49.4
5 (実施例 6.2)	番号4から の水層	20 (KOH)	t-BuOH (40 mL)	0.37	1956	100	6.0	55.2
6 (実施例 6.4)	n=4 (4.0 mmol)	35	t-BuOH (40 mL)	20-30 (mA/cm ²)	1896	98	3.0	62.1

6.2. 再循環物質を用いる 2 - (4 - イソブチルフェニル) プロペンの制御電位電気触媒 ADH

オスミウム触媒およびフェリシアン化物酸化剤を再循環させるために、2 - (4 - イソブチルフェニル) プロペンの電気触媒 ADH を 96% の転化率で中断する。この中断点では、第 2 の酸化剤はフェロシアン化物の形であり、オスミウム触媒は低原子価状態の水溶性形態で存在することが多い (表 I、エントリー 5)。したがって、水性混合物はフェロシアン化物と Os (VI) のような低原子価状態の水溶性オスミウム種を含み、有機混合物はジオー

10

20

30

40

50

ル、リガンドおよび未反応オレフィンを含む。次いで水層を分離し、少量の t -BuOMe で洗浄し、KOH (20mmol) を加えて pH を約 12 に調整し、実施例 6.1 に記載したように、2 回目の電解サイクルのためにアノードに再装填する。かくして、リガンド (MEQ-DHQD、0.15mmol) と t -BuOH (40mL) を加えた後、アノード電位を 0.37V (Ag/AgCl に対して) に調整すると、2-(4-イソブチルフェニル)プロペン (1.71g、10mmol) が収率 100% および 55.2% ee で対応のグリコールに転化される (表 I、エントリー 5)。例の通り、6 時間の反応中に消費される電気量は約 1956 クーロンに等しい。

酸水溶液による抽出、塩基によるキラルリガンドの酸溶液の中和、およびキラルリガンドが可溶性水不混和性有機溶媒による中性混合物の抽出によって有機層からキラルリガンドを回収することも当業者には明らかであろう。

10

6.3.2-(4-イソブチルフェニル)プロペンの制御電位電気触媒 ADH

上記のガラス H 槽のカソード区画に KH_2PO_4 (0.4M、50mL) の水溶液を装填し、アノード区画に以下のものを装填する: t -BuOH (50mL)、 H_2O (50mL)、 K_2CO_3 (2.65g、20mmol)、 $\text{K}_4\text{Fe}(\text{CN})_6 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (0.633g、1.5mmol)。溶液を 22 に保ち、0.20~0.25V (参照 Ag/AgCl に対して) の制御電位で電解を行う。約 144 クーロンの電気量を消費した後、アノード区画にキラルリガンド、MEQ-DHQD (94mg、0.2mmol)、トルエン中の OsO_4 (0.1mL、0.196M) および 2-(4-イソブチルフェニル)プロペン (0.45g、2.5mmol) を装填する。さらに合計で 448 クーロンの電気量を消費した後、反応を停止し、上記のように後処理すると、ジオールである (R)-2-(4-イソブチルフェニル)-1,2-プロパンジオールが約 100% 収率および 81.4% ee (キラセル OJ カラムでの HPLC による粗 ee) で得られる。

20

粗生成物の少量をヘキサンから再結晶すると、分析的に純粋で光学活性に富む (R)-2-(4-イソブチルフェニル)-1,2-プロパンジオールが白色固体として 99% の ee で得られる。

$[\alpha]_D^{25} = -20.4$ ($c = 2.1, \text{CHCl}_3$); ^1H NMR (CDCl_3) δ : 7.0-7.5 (q, 4H)、3.7 (bs, 2H)、2.8 (s, 1H)、2.5 (d, $J = 6.0\text{Hz}$, H); 2.4 (bs, 1H)、1.6-2.1 (m, 1H)、1.5 (s, 3H)、0.9 (d, $J = 6.0\text{Hz}$, 6H)。

6.4. 第 2 の酸化剤の存在下における 2-(4-イソブチルフェニル)プロペンの定電流電解 ADH

光学活性グリコールの工業規模での製造は定電流電解条件下で実施される。したがって、20~30mA/cm² の一定電流が維持されるという点以外においては、実施例 6.1 で記載したのと同じ実験が行われる。これらの条件下では、約 98% 以上の電流効率で約 5 時間で反応が完了する。

30

このように、2-(4-イソブチルフェニル)プロペン (10mmol、1.71g) が、約 1896 クーロンの電気量を用いて約 3 時間後に 98% の収率および 62.1% の ee で対応するグリコールに転化される (表 I、エントリー 6)。

上記した制御電位実験と同様に、水層は循環可能で貴重な成分を含み、有機溶媒から分離あるいは回収することができる。

6.5. PHAL-DHQD リガンドによる 2-(4-イソブチルフェニル)プロペンの制御電位電気触媒 ADH

第 6.1 節で記載した仕切られたガラス H 槽のアノード区画に $\text{K}_4\text{Fe}(\text{CN})_6 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (1.69g、4.0mmol)、 K_2CO_3 (5.52g、40mmol) および t -BuOH (40mL) / 水 (50mL) を装填する。混合物を約 300 クーロンの電気量が消費されるまで 0.3~0.4V (参照 Ag/AgCl に対して) で電解する。キラルリガンドである PHAL-DHQD (117mg、0.15mmol)、 OsO_4 (トルエン中 0.196M、0.02mmol)、および 2-(4-イソブチルフェニル)プロペン (1.71g、10mmol) を加えて、約 7 時間で理論量の電気量 (約 1930 クーロン) が消費されるまで (HPLC が完全な反応の終了を示すまで) 約 0.5V、15 で電解を続ける。混合物を実施例 6.1 と同様に後処理し、粗ジオールを 100% の収率で得る。HPLC 分析 (OJ カラム) による粗ジオールの ee は約 91% である。

40

6.6 トランス-スチルベンの制御電位電気触媒的 ADH

第 6.1 節に記載したような仕切られたガラス H 槽のアノード区画に $\text{K}_4\text{Fe}(\text{CN})_6 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (1.69

50

g, 4.0mmol)、 K_2CO_3 (5.52g, 40mmol) および *t*-BuOH (40mL) / 水 (50mL) を装填する。約300クーロンの電気が使用されるまでこの混合物を0.3V (参照Ag/AgClに対して) で電解する。キラルリガンドのPHAL-DHQD (117mg, 0.15mmol)、 OsO_4 (トルエン中0.196M, 0.02mmol) およびトランス-スチルベン (1.8g, 10mmol) を加え、理論量の電気 (約1930クーロン) が消費されるまで25、0.5Vで電解を続ける。この混合物を抽出溶媒として塩化メチレンを使って実施例6.1のように後処理すると、粗製のジオールが白色固体として95%の収率で得られる。粗製ジオールのeeはHPLC分析 (OJカラム) で約96%である。

6.7 α -メチルスチレンの制御電位電気触媒的ADH

実施例6.1に記載したような仕切られたガラスH槽のカソード区画に40mLの10%リン酸を、そしてアノード区画に $Na_4Fe(CN)_6 \cdot 10H_2O$ (3.9g, 8.0mmol)、 K_2CO_3 (8.3g, 60mmol) および *t*-BuOH (50mL) / 水 (50mL)、キラルリガンドのPHAL-DHQD (878mg, 0.10mmol)、 OsO_4 (トルエン中0.196M, 0.05mL, 0.01mmol)、および α -メチルスチレン (2.4g, 20mmol) を装填する。約4253クーロンの電気が消費されるまで、この混合物を15、0.4V (参照Ag/AgClに対して) で電解する。電気を流さずに4時間攪拌した後、実施例6.1のように後処理すると(R)-2-フェニル-1,2-プロパンジオール (2.87g, 収率94.5%、ee92.6%) が得られる。

この生成物のサンプルを分析したところ、次の物理的性質を示す：

$[\alpha]^{25}_D = -9.7^\circ$ ($c = 2.2, CHCl_3$) ; 1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.2 (m, 5H), 3.6 (m, 2H), 2.7 (bs, 2H), 1.5 (s, 3H) ; IR (無溶媒) 3410, 2980, 1450, 1375, 1043, 762, 701 cm^{-1} .

6.8 Z-1-クロロ-1-フェニルプロペンの制御電位電気触媒的ADH

チタン金属上の白金アノード ($5cm^2$) およびニッケル箔カソードを備えた実施例6.1に記載したような仕切られたガラスH槽のカソード区画に50mLの8%リン酸溶液を、そしてアノード区画に $K_3Fe(CN)_6$ (1.71g, 4.5mmol)、 K_2CO_3 (10.35g, 75.0mmol) および *t*-BuOH (45mL) / 水 (50mL)、キラルリガンドのPHAL-DHQ (175mg, 0.225mmol)、 OsO_4 (トルエン中0.196M, 0.077mL, 0.015mmol)、およびZ-1-クロロ-1-フェニルプロペン (6.9g, 純度66.6%, 30mmol) を装填する。約4950クーロン (85%の転化率) の電気量が消費されるまで、この混合物を15、0.4V (参照Ag/AgClに対して) で電解する。電気を流さずに2時間攪拌した後、抽出溶媒として酢酸エチルを用いて実施例6.1のように後処理すると、(S)-2-ヒドロキシプロピオフェノンが黄色の液体として得られる (6.8g, キラルセルODカラムでのHPLC分析によりee95.1%)。粗製の生成物をシリカゲルを用いてヘキサン中の5~15%酢酸エチルで溶離して精製すると、純粋な(S)-2-ヒドロキシプロピオフェノンが淡黄色の固体として得られる (3.0g)。

この生成物のサンプルを分析したところ、次の物理的性質を示す：

$[\alpha]^{25}_D = 41.6^\circ$ ($c = 2.0, MeOH$) ; 文献: Honda, Y. et al. Bull. Chem. Soc. Jpn. 1987, 60, 1027, $[\alpha]^{25}_D = 48.4^\circ$ ($c = 1.0, MeOH$) ; 1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.8-8.1 (m, 2H), 7.2-7.7 (m, 3H), 5.2 (q, $J = 6.0Hz, 1H$), 3.7 (bs, 1H), 1.4 (d, $J = 6.0Hz, 3H$) ; IR (無溶媒) 3474, 2996, 1695, 1452, 1264, 1143, 968 cm^{-1} .

6.9 アリルクロライドの制御電位電気触媒的ADH

チタン金属上の白金アノード ($5cm^2$) およびニッケル箔カソードを備えた実施例6.1に記載したような仕切られたガラスH槽のカソード区画に90mLの飽和 NaH_2PO_4 水溶液を、そしてアノード区画に $Na_4Fe(CN)_6 \cdot 10H_2O$ (4.84g, 10.0mmol)、 K_2CO_3 (13.8g, 100mmol) および *t*-BuOH (45mL) / 水 (55mL)、キラルリガンドのPHAL-DHQD (292mg, 0.375mmol)、 OsO_4 (トルエン中0.196M, 0.128mL, 0.025mmol)、およびアリルクロライド (3.83g, 50mmol) を装填する。約9090クーロン (19時間、94%の転化率) の電気が消費されるまで、この混合物を15、0.4V (参照Ag/AgClに対して) で電解する。電気を流さずに1時間攪拌した後、アノードの反応混合物をフラスコ (250mL) に移し、NaClを飽和させる。次いで、反応混合物を5gの Na_2SO_4 で停止させ、3×50mLの酢酸エチルで抽出する。有機溶液を合わせ、NaClを飽和させた5%リン酸水溶液10mL、および飽和NaCl溶液15mLで洗い、5gの無水 Na_2SO_4 上で乾燥する。濾過および溶媒の減圧除去後に、(S)-3-クロロ-1,2-プロパンジオールが淡黄色の油として得られる (3.48g, 94%の転化率に基づいた収率66.8%)

。キラルセルODカラムでのジオールのビス - アセテート誘導体のHPLC分析によりジオールのeeは54.9%である。

続いてこの生成物のサンプルを分析したところ、次の物理的性質を示す：

$[\alpha]^{25}_D = +4.43^\circ$ ($c = 2.1, \text{MeOH}$) ; 文献: R - 異性体に関して EP 0286059, $[\alpha]^{25}_D = -6.9^\circ$ ($c = 2.0, \text{H}_2\text{O}$) ; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 3.6 - 4.20 (m, 7H) ; IR (無溶媒) 3357, 2946, 1432, 1303, 1102, 747 cm^{-1} .

6.10 四酸化オスミウムの直接電解再生を伴う α - メチルスチレンの電気触媒ADH

実施例6.1に記載したものと同様であるが、それよりも小型（アノードおよびカソード区画50ml）の仕切られたガラスH槽のカソードに40mLの5%リン酸溶液を、そしてアノードに K_2CO_3 （4.1g, 30mmol）、水（25mL）、 t -BuOH（25mL）、キラルリガンドのPHAL - DHQD（390mg, 0.5mmol）、 OsO_4 （トルエン中0.196M, 2.6mL, 0.5mmol）、最後に α - メチルスチレン（1.2g, 10mmol）を装填する。この混合物を20、0.5V（Ag/AgClに対して）の作動電位でアノードおよびカソードとして白金箔を使って電解する。約2000クーロンの電気を消費した後、実施例6.7のように後処理すると良好な収率で（R） - 2 - フェニル - 1,2 - プロパンジオールが得られる。

10

6.11 流動槽システムでのオレフィンの電気触媒不斉ジヒドロキシル化方法

チタン上の白金アノード（ 100cm^2 ）およびステンレス鋼カソード（ 100cm^2 ）を備えた流動槽反応器（2つの電極区画はナフィオン（Nafion^{▲ R ▼}）カチオン交換膜で仕切られている）を使用する。5%リン酸溶液をカソード区画に循環させ、アノード区画には次の成分：水（2L）、 t -BuOH（2L）、 $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ （0.24mole, 91g）、 K_2CO_3 （4.8mole, 662g）、キラルリガンドのPHAL - DHQD（0.012mole, 9.3g）、 OsO_4 （トルエン中0.2M, 0.0008mole, 4mL）および α - メチルスチレン（1.6mole, 189g）からなるアノード液を循環させる。ほとんど全部の α - メチルスチレンが消費されるまで15で3A（電流密度 $30\text{mA}/\text{cm}^2$ ）の定電流を流す（反応はシリカゲルでの薄層クロマトグラフィーで追跡する）。生成物を上記のように（実施例6.1）単離して（R） - 2 - フェニル - 1,2 - プロパンジオールを得る（収率95%、ee90%）。

20

フロントページの続き

(51) Int.Cl.⁷

F I

C 0 7 C 45/51	C 0 7 C 45/51	
C 0 7 C 49/82	C 0 7 C 49/82	
C 0 7 C 67/31	C 0 7 C 67/31	
C 0 7 C 69/732	C 0 7 C 69/732	Z
// C 0 7 M 7:00	C 0 7 M 7:00	

(72)発明者 ゼップ, チャールズ エム.

アメリカ合衆国 01503 マサチューセッツ州 ベルリン, ハイランド ストリート 19

審査官 松本 直子

(56)参考文献 特表平03-503885(JP, A)

国際公開第91/016322(WO, A1)

米国特許第03953305(US, A)

特開平02-291280(JP, A)

特開昭61-293978(JP, A)

社団法人日本化学会編, 第4版実験化学講座23 有機合成IV - 酸化反応 -, 丸善, 1991年, 第79-87頁

McCormick J.P. et al., Tetrahedron Letters, Vol.22, 1981, p.607-610

(58)調査した分野(Int.Cl.⁷, DB名)

C25B 3/02

C07C 29/03

C07C 45/51

C07C 67/31