

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】平成30年10月4日 (2018.10.4)

【公開番号】特開2015-157819(P2015-157819A)

【公開日】平成27年9月3日 (2015.9.3)

【年通号数】公開・登録公報2015-055

【出願番号】特願2015-61022(P2015-61022)

【国際特許分類】

C 0 7 C 29/145 (2006.01)

C 0 7 C 33/20 (2006.01)

C 0 7 C 303/40 (2006.01)

C 0 7 C 311/18 (2006.01)

B 0 1 J 31/22 (2006.01)

C 0 7 B 61/00 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 C 29/145

C 0 7 C 33/20

C 0 7 C 303/40

C 0 7 C 311/18

B 0 1 J 31/22 Z

C 0 7 B 61/00 3 0 0

【誤訳訂正書】

【提出日】平成30年8月17日 (2018.8.17)

【誤訳訂正 1】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】全文

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【発明の詳細な説明】

【発明の名称】R U (I I) 触媒の存在下でケトンを水素化する方法

【技術分野】

【 0 0 0 1 】

本発明は、炭素 - ヘテロ原子の二重結合を含んでなる基質を触媒的に水素化する方法に関する。とりわけ、本発明は、⁶ アレーンルテニウムモノスルホネートジアミン錯体を使用し、カルボニル化合物またはイミニル化合物を触媒的に水素化することに関する。

【 0 0 0 2 】

テザー触媒は、非対称の移動水素化反応において使用される。(例えば、Hayes et al, J. Am. Chem. Soc., 2005, 127, 7318, Cheung et al, Organic Letters, 2007, 9(22), 4659, Morris et al, J. Org. Chem., 2006, 71, 7035 および Martins et al, J. Organomet. Chem., 2008, 693, 3527 を参照) 移動水素化の条件は、ギ酸およびトリエチルアミンを使用する。水素ガスが使用され、およびギ酸およびトリエチルアミン等の試薬が使用されない点で、水素化反応は、移動水素化反応とは異なる。

【使用される用語および表記規則の定義】

【 0 0 0 3 】

(分子の) 一部または置換基の接続部は、「 - 」で表される。例えば、- OH は、酸素原子を介して接続される。

【 0 0 0 4 】

「アルキル」は、直鎖、分枝状または環状飽和炭化水素基に関する。ある実施態様において、アルキル基は、1～20の炭素原子を、ある実施態様においては、1～15の炭素原子を、ある実施態様においては、1～10の炭素原子を有しても良い。炭素原子の数は、その基に適合しており、例えば、シクロアルキル基は、連鎖を形成するため、少なくとも3つの炭素原子を有さなければならない。アルキル基は、非置換される、または置換されてもよい。特定の定めがない限り、アルキル基は、いかなる適切な炭素原子に接続されてもよく、および置換される場合、いかなる適切な原子に置換されてもよい。典型的なアルキル基は、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、シクロブチル、*n*-ペンチル、シクロペンチル、*n*-ヘキシル、シクロヘキシル等を含むが、これらに限定されない。

【 0 0 0 5 】

「アルコキシ」は、O-アルキル基に関する、アルキル基は、上述の通りである。

【 0 0 0 6 】

「アルケニル」は、少なくとも1つ炭素-炭素の二重結合を有する直鎖、分枝状または環状不飽和炭化水素基に関する。この基は、各二重結合の周囲でシス型またはトランス型のいずれかの立体配置であってもよい。ある実施態様において、アルケニル基は、2～20の炭素原子を、ある実施態様において、2～15の炭素原子を、ある実施態様においては、2～10の炭素原子を有することができる。アルケニル基は、非置換される、または置換されてもよい。特定の定めがない限り、アルケニル基は、いかなる適切な炭素原子に接続されてもよく、および置換される場合、いかなる適切な原子に置換されてもよい。アルケニル基の例は、エテニル(ビニル)、2-プロペニル(アリル)、1-メチルエテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、シクロブタ-1,3-ジエニル等を含むが、これらに限定されない。

【 0 0 0 7 】

「アルキニル」は、少なくとも1つ炭素-炭素の三重結合を有する直鎖、分枝状または環状不飽和炭化水素基に関する。ある実施態様において、アルキニル基は、2～20の炭素原子を、ある実施態様において、2～15の炭素原子を、ある実施態様においては、2～8の炭素原子を有することができる。炭素原子の数は、その基に適合しており、例えば、少なくとも1つ炭素-炭素の三重結合を有する環状基は、この環状基を形成するために、十分な数の炭素原子を有さなければならない。アルキニル基は、非置換される、または置換されてもよい。特定の定めがない限り、アルキニル基は、いかなる適切な炭素原子に接続されてもよく、および置換される場合、いかなる適切な原子に置換されてもよい。アルキニル基の例は、エチニル、プロプ-1-イニル、プロプ-2-イニル、1-メチルプロプ-2-イニル、ブト-1-イニル、ブト-2-イニル、ブト-3-イニル等を含むが、これらに限定されない。

【 0 0 0 8 】

「アリール」は、芳香族炭素環状基に関する。アリール基は、単環または多重縮合環を有しても良い。ある実施態様において、アリール基は、6～20の炭素原子を、ある実施態様において、6～15の炭素原子を、ある実施態様においては、6～10の炭素原子を有することができる。アリール基は、非置換される、または置換されてもよい。特定の定めがない限り、アリール基は、いかなる適切な炭素原子に接続されてもよく、および置換される場合、いかなる適切な原子に置換されてもよい。アリール基の例は、フェニル、ナフチル、アンスラセニル等を含むが、これらに限定されない。

【 0 0 0 9 】

「アリールオキシ」は、-O-アリール基に関する、このアリール基は、上述の通りである。

【 0 0 1 0 】

「ハル」は、ハロゲンに関し、およびフッ素、塩素、臭素およびヨウ素からなる群から選択されてもよい。

【 0 0 1 1 】

「ヘテロアルキル」は、直鎖、分枝状または環状飽和炭化水素基に関する、1以上の炭素原子が、1以上のヘテロ原子（窒素、酸素、リンおよび/または硫黄原子等）とそれぞれ別々に置換される。ある実施態様において、ヘテロアルキル基は、1～20の炭素原子を、ある実施態様において、1～15の炭素原子を、ある実施態様においては、1～10の炭素原子を有しても良い。炭素原子の数は、その基に適合しており、例えば、ヘテロシクロアルキル基は、連鎖を形成するため、ヘテロ原子と共に十分な数の炭素原子を有さなければならない。ヘテロアルキル基は、非置換される、または置換されてもよい。特定の定めがない限り、アルキル基は、いかなる適切な原子に接続されてもよく、および置換される場合、いかなる適切な原子に置換されてもよい。ヘテロアルキル基の例は、エーテル、アミン、チオエーテル、エポキシド、モルホリニル、ピペラジニル、シラニル等を含むが、これらに限定されない。

【 0 0 1 2 】

「ヘテロアリール」は、芳香族炭素環状基に関する、1以上の炭素原子が、1以上のヘテロ原子（例えば窒素、酸素、リンおよび/または硫黄原子）とそれぞれ別々に置換される。ある実施態様において、ヘテロアリール基は、3～20の炭素原子を、ある実施態様において、3～15の炭素原子を、ある実施態様においては、3～10の炭素原子を有してもよい。ヘテロアリール基は、非置換される、または置換されてもよい。特定の定めがない限り、ヘテロアリール基は、いかなる適切な炭素原子に接続されてもよく、および置換される場合、いかなる適切な原子に置換されてもよい。ヘテロアリール基の例は、フラニル、インドリル、オキサゾリル、ピロリル、N-メチル-ピロリル、ビリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、シアゾリル、シオフェニル等を含むが、これらに限定されない。

【 発明の開示 】

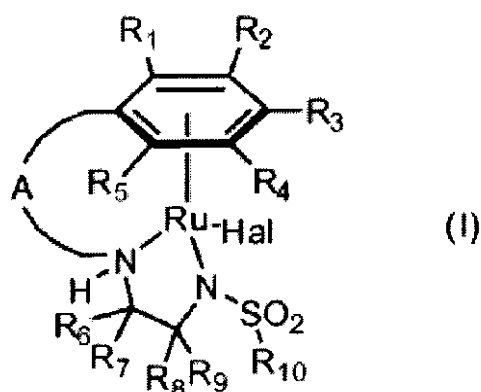
【 0 0 1 3 】

炭素-ヘテロ原子の二重結合を含んでなる基質が、水素ガスおよびテザー⁶アレーンルテニウムモノスルホネートジアミン錯体の存在下で、還元されることが知見された。ある実施態様において、水素化は非対称であり、および還元された基質は、高い鏡像体過剰率で得られてもよい。別の実施態様において、水素化された基質が多官能基化する際、テザー触媒は、多官能性基の存在に対して弾力性があり、且つ不活性化しないことが知見された。

【 0 0 1 4 】

従って、一の実施態様において、本発明は、炭素-ヘテロ原子の二重結合を含んでなる基質を水素化する方法を提供し、この方法は、水素化触媒の存在下で、この基質を水素ガスと反応させる工程を含んでなる、この水素化触媒は、化学式(I)の錯体である。

【 化 1 】



式中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 および R_5 は、水素、随意に置換された直鎖、分枝状または環状 C_{1-20} アルキル、随意に置換された直鎖、分枝状または環状 C_{1-20} アルコキシ、随意に置換された C_{6-20} アリール、随意に置換された C_{6-20} アリールオキシ

、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NR_{20}R_{21}$ 、 $-COOH$ 、 $COOR_{20}$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONR_{20}R_{21}$ および $-CF_3$ からなる群からそれぞれ別々に選択され、前記置換基は、1以上の直鎖、分枝状または環状 C_{1-20} アルキル、直鎖、分枝状または環状 C_{1-20} アルコキシ、 C_{6-20} アリール、 C_{6-20} アリールオキシ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NR_{30}R_{31}$ 、 $-COOR_{30}$ 、 $-CONR_{30}R_{31}$ および $-CF_3$ からなる群から選択される、 R_1 および R_2 、 R_2 および R_3 、 R_3 および R_4 、または R_4 および R_5 は、6～10の炭素原子から構成された芳香環を共に形成し、この芳香環は、1以上の直鎖、分枝状または環状 C_{1-20} アルキル、直鎖、分枝状または環状 C_{1-20} アルコキシ、 C_{6-20} アリール、 C_{6-20} アリールオキシ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NR_{20}R_{21}$ 、 $-COOR_{20}$ 、 $-CONR_{20}R_{21}$ および $-CF_3$ と随意に置換される、 R_6 、 R_7 、 R_8 および R_9 は、水素、随意に置換された直鎖、分枝状または環状 C_{1-20} アルキル、随意に置換された直鎖、分枝状または環状 C_{1-20} アルコキシ、随意に置換された C_{6-20} アリール および随意に置換された C_{6-20} アリールオキシ からなる群からそれぞれ別々に選択され、前記置換基は、1以上の直鎖、分枝状または環状 C_{1-20} アルキル、直鎖、分枝状または環状 C_{1-20} アルコキシ、 C_{6-20} アリール、 C_{6-20} アリールオキシ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NR_{20}R_{21}$ 、 $-COOR_{20}$ 、 $-CONR_{20}R_{21}$ および $-CF_3$ からなる群から選択され、または炭素原子と共に結合される R_6 および R_7 および / または炭素原子と共に結合される R_8 および R_9 は、随意に置換された C_{3-20} シクロアルキル、または随意に置換された C_{2-20} シクロアルコキシを形成し、この置換基は、1以上の直鎖、分枝状または環状 C_{1-20} アルキル、直鎖、分枝状または環状 C_{1-20} アルコキシ、 C_{6-20} アリール、 C_{6-20} アリールオキシ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NR_{20}R_{21}$ 、 $-COOR_{20}$ 、 $-CONR_{20}R_{21}$ および $-CF_3$ からなる群から選択される、または R_6 および R_7 の1つおよび R_8 および R_9 の1つは共に、随意に置換された C_{5-10} シクロアルキルまたは随意に置換された C_{5-10} シクロアルコキシを形成し、前記置換基は、1以上の直鎖、分枝状または環状 C_{1-20} アルキル、直鎖、分枝状または環状 C_{1-20} アルコキシ、 C_{6-20} アリール、 C_{6-20} アリールオキシ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NR_{20}R_{21}$ 、 $-COOR_{20}$ 、 $-CONR_{20}R_{21}$ および $-CF_3$ からなる群からそれぞれ別々に選択される、または R_{10} は、随意に置換された直鎖、分枝状または環状 C_{1-10} アルキル、随意に置換された C_{6-10} アリール または $-NR_{11}R_{12}$ であり、前記置換基は、1以上の直鎖、分枝状または環状 C_{1-10} アルキル、直鎖、分枝状または環状 C_{1-10} アルコキシ、 C_{6-10} アリール、 C_{6-10} アリールオキシ、 $-Hal$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NR_{20}R_{21}$ 、 $-COOR_{20}$ 、 $-CONR_{20}R_{21}$ および $-CF_3$ からなる群から選択される、 R_{11} および R_{12} は、水素、随意に置換された直鎖、分枝状または環状 C_{1-10} アルキル および 随意に置換された C_{6-10} アリール からなる群からそれぞれ別々に選択され、前記置換基は、1以上の直鎖、分枝状または環状 C_{1-10} アルキル基、直鎖、分枝状または環状 C_{1-10} アルコキシ、 C_{6-10} アリール、 C_{6-10} アリールオキシ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NR_{20}R_{21}$ 、 $-COOR_{20}$ 、 $-CONR_{20}R_{21}$ および $-CF_3$ からなる群から選択される、または窒素原子と共に結合される R_{11} および R_{12} は、随意に置換された C_{2-10} シクロアルキル - アミノ基を形成し、前記置換基は、1以上の直鎖、分枝状または環状 C_{1-10} アルキル、直鎖、分枝状または環状 C_{1-10} アルコキシ、 C_{6-10} アリール、 C_{6-10} アリールオキシ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NR_{20}R_{21}$ 、 $-COOR_{20}$ 、 $-CONR_{20}R_{21}$ および $-CF_3$ からなる群から選択される、 R_{20} および R_{21} は、水素、随意に置換された直鎖、分枝状または環状 C_{1-20} アルキル、随意に置換された直鎖、分枝状または環状 C_{1-20} アルコキシ、随意に置換された C_{6-20} アリール、随意に置換された C_{6-20} アリールオキシ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NR_{30}R_{31}$ 、 $-COOR_{30}$ 、 $-CONR_{30}R_{31}$ および CF_3 からなる群から

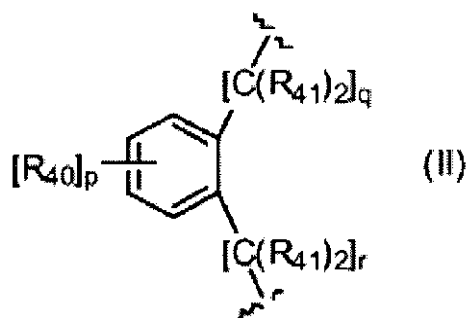
それぞれ別々に選択され、前記置換基は、1以上の直鎖、分枝状または環状 C_{1-20} アルキル、直鎖、分枝状または環状 C_{1-20} アルコキシ、 C_{6-20} アリール、 C_{6-20} アリールオキシ、 $-OH$ 、 $-CN$ および $-CF_3$ からなる群から選択される、

R_{30} および R_{31} は、水素、随意に置換された直鎖、分枝状または環状 C_{1-20} アルキル、随意に置換された直鎖、分枝状または環状 C_{1-20} アルコキシ、随意に置換された C_{6-20} アリール、随意に置換された C_{6-20} アリールオキシ、 $-OH$ 、 $-CN$ および $-CF_3$ からなる群からそれぞれ別々に選択され、前記置換基は、1以上の直鎖、分枝状または環状 C_{1-20} アルキル、直鎖、分枝状または環状 C_{1-20} アルコキシ、 C_{6-20} アリール、 C_{6-20} アリールオキシ、 $-OH$ 、 $-CN$ および $-CF_3$ からなる群から選択される、

A は、随意に置換された直鎖または分枝鎖 C_{2-5} アルキルであり、前記置換基は、1以上の直鎖、分枝状または環状 C_{1-10} アルキル、直鎖、分枝状または環状 C_{1-10} アルコキシ、 C_{6-10} アリール および C_{6-10} アリールオキシ からなる群から選択され、または

A は化学式 (II) の基であり、

【化 2】



式中の p は 1、2、3 または 4 から選択された整数である、

R_{40} は、直鎖、分枝状または環状 C_{1-20} アルキル、直鎖、分枝状または環状 C_{1-20} アルコキシ、 C_{6-20} アリール、 C_{6-20} アリールオキシ、 $-OH$ 、 $-CN$ または $-CF_3$ からなる群からそれぞれ別々に選択され、

q および r は、0、1、2 または 3 から選択された別々の整数である、 $q + r = 1$ 、2 または 3 である、

R_{41} は、水素、直鎖、分枝状または環状 C_{1-20} アルキル、直鎖、分枝状または環状 C_{1-20} アルコキシ、 C_{6-20} アリール、 C_{6-20} アリールオキシ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、および $-CF_3$ からなる群からそれぞれ別々に選択され、及び Hal は、ハロゲンである。

【0015】

R_6 、 R_7 、 R_8 および R_9 が結合される炭素原子は、非対称であってもよい。従って、化学式 (I) の錯体はキラルであってもよく、および本発明の水素化方法は非対称水素化方法であってもよい。キラル触媒および非対称水素化方法は、本発明の範囲内であることが予測される。

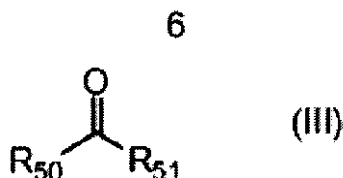
【0016】

一の実施態様において、この方法は、カルボニル基を選択的に水素化し、対応するアルコールを提供することに適している。

【0017】

水素化される適切な基質は、化学式 (III) のカルボニルを含むが、これに限定はされない。

【化 3】



式中の R_{50} および R_{51} は、水素、随意に置換された直鎖、分枝状または環状 C_{1-20} アルキル、随意に置換された直鎖、分枝状または環状 C_{2-20} アルケニル、随意に置換された C_{2-20} アルキニル、随意に置換された C_{6-20} アリール、随意に置換された直鎖、分枝状または環状 C_{1-20} ヘテロアルキル、随意に置換された C_{3-20} ヘテロアリール、 $-NR_{60}R_{61}$ 、 $-COR_{60}$ 、 $-COOR_{60}$ 、 $-CONR_{60}R_{61}$ 、随意に置換された $-C_{1-20}$ - アルキル - $COOR_{60}$ 、随意に置換された $-C_{1-20}$ - アルキル - COR_{60} 、随意に置換された $-C_{1-20}$ - アルキル - $CONR_{60}R_{61}$ 、随意に置換された $-C_{2-20}$ - アルキニル - C_{6-20} - アリール および随意に置換された $-C_{2-20}$ - アルキニル - C_{1-20} - アルキル からなる群からそれぞれ別々に選択され、または

R_{50} および R_{51} は、随意に置換された C_{1-20} アルキル、随意に置換された C_{1-20} アルコキシまたは随意に置換された C_{2-20} アルケニルにより結合され、または R_{50} および R_{51} は結合され、随意に置換された $-(CH_2)_t - (ortho - C_{5-6} - \text{アリール}) - (CH_2)_u -$ 鎖、随意に置換された $-(CH_2)_t - (ortho - C_{5-6} - \text{アリール}) - Q - (CH_2)_u -$ 鎖または随意に置換された $-(CH_2)_t - (ortho - C_{5-6} - \text{ヘテロアリール}) - (CH_2)_u -$ 鎖により 5、6 または 7 の員環を形成する、

t は 0 または 1 から選択された整数であり、

u は 2、3 または 4 から選択された整数であり、

Q は、 $-O-$ 、 $-N-$ および $-SO_2-$ からなる群から選択され、

前記置換基は、1 以上の直鎖、分枝状または環状 C_{1-20} アルキル、直鎖、分枝状または環状 C_{1-20} アルコキシ、 C_{6-20} アリール、 C_{6-20} アリールオキシ、直鎖、分枝状または環状 C_{1-20} ヘテロアルキル、 C_{6-20} ヘテロアリール、直鎖または分枝状 C_{1-20} - アルキルシリル、 $-Hal$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NR_{60}R_{61}$ 、 $-COR_{60}$ 、 $-COOR_{60}$ 、 $-CONR_{60}R_{61}$ および $-CF_3$ からなる群から選択される、

また R_{60} および R_{61} は、水素、直鎖、分枝状または環状 C_{1-20} アルキル、直鎖、分枝状または環状 C_{1-20} アルコキシ、 C_{6-20} アリール、 C_{6-20} アリールオキシ および $-OH$ からなる群からそれぞれ別々に選択される。

【0018】

一の実施態様において、 R_{50} および R_{51} が、5、6 または 7 の員環を形成するために結合される際、 Q は、望ましくは $-O-$ または $-SO_2-$ である。別の実施態様において、水素化される基質は、随意に置換された 1 - インダノン、随意に置換された 2 - インダノン、随意に置換された - テトラノン、随意に置換された - テトラノン、随意に置換された 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 - ベンゾシクロヘプテノン、随意に置換された 5, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 6H - ベンゾ〔A〕シクロヘプテン - 6 - オン、随意に置換されたベンゾフラン - 3 (2H) - オン、随意に置換された 4 - クロマノンおよび随意に置換された 3, 4 - ジヒドロ - 1 - ベンゾオキセピン - 5 (2H) - オンから選択されてもよい。一の実施態様において、前記置換基は、1 以上の直鎖、分枝状または環状 C_{1-20} アルキル および $-Hal$ からなる群から選択される。別の実施態様において、前記置換基は、メチル、エチル、 n - プロピル、 is - プロピル、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素から選択される。

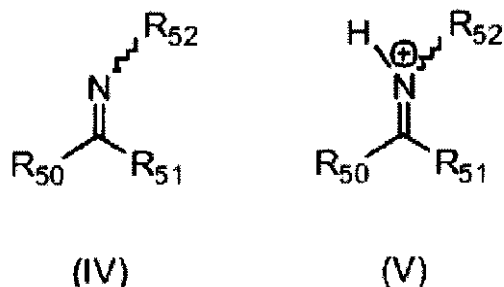
【0019】

さらに別の実施態様において、この方法は、イミニル基を選択的に水素化し、対応するアミンを提供することに適している。

【0020】

水素化される適切な基質は、化学式(IV)または(V)の化合物を含むが、これらに限定されるわけではない。

【化4】



式中の R_{50} および R_{51} は、化学式(III)のカルボニルに関して上述の通りである。

R_{52} は、水素、ヒドロキシ、随意に置換された直鎖、分枝状または環状 C_{1-20} アルキル、直鎖、分枝状または環状 C_{1-20} アルコキシ、随意に置換された直鎖、分枝状または環状 C_{2-20} アルケニル、随意に置換された C_{6-20} アリール、随意に置換された C_{6-20} アリールオキシ、随意に置換された $-C_{1-20}$ -アルキル- C_{6-20} -アリール、随意に置換された直鎖、分枝状または環状 C_{1-20} ヘテロアルキル、随意に置換された C_{3-20} ヘテロアリール、 $-NR_{70}R_{71}$ 、 $-COR_{70}$ 、 $-COOR_{70}$ 、 $-CONR_{70}R_{71}$ 、随意に置換された $-C_{1-20}$ -アルキル- $COOR_{70}$ 、随意に置換された $-C_{1-20}$ -アルキル- COR_{70} 、随意に置換された $-C_{1-20}$ アルキル- $CONR_{70}R_{71}$ 、 $-SOR_{70}$ 、 $-SO_2R_{70}$ 、 $-P(O)(R_{70})_2$ からなる群から選択される、または

R_{52} および R_{50} と R_{51} の1つが、随意に置換された C_{1-20} -ヘテロアルキル基を形成するために結合され、

前記置換基は、1以上の直鎖、分枝状または環状 C_{1-20} アルキル、直鎖、分枝状または環状 C_{1-20} アルコキシ、 C_{6-20} アリール、 C_{6-20} アリールオキシ、直鎖、分枝状または環状 C_{1-20} ヘテロアルキル、 C_{6-20} ヘテロアリール、 $-Hal$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NR_{70}R_{71}$ 、 $-COOR_{70}$ 、 $-CONR_{70}R_{71}$ または $-CF_3$ からなる群から選択される、および

R_{70} および R_{71} は、水素、直鎖、分枝状または環状 C_{1-20} アルキル、直鎖、分枝状または環状 C_{1-20} アルコキシ、 C_{6-20} アリール、 C_{6-20} アリールオキシ、 $-OH$ 、 $-C(O)-(C_{1-20}-アルキル)$ および $-C(O)O-(C_{1-20}-アルキル)$ からなる群からそれぞれ別々に選択される。

【0021】

水素化される基質が化学式(V)の化合物である場合、いかなる適切なアニオンが存在してもよい。

【0022】

R_{50} 、 R_{51} および/または R_{52} が異なる場合、化学式(III)、(IV)または(V)の化合物はプロキラルであり、および化学式(I)の金属錯体により触媒化される水素化はエナンチオ選択的である。鏡像体過剰率は、望ましくは80% ee以上である。ある実施態様において、この鏡像体過剰率は、85% ee以上で、ある実施態様において、90% ee以上であり、ある実施態様においては、93% ee以上である。

【0023】

本発明による方法は、溶媒が無い場合または溶媒の存在下のいずれかで実施されてもよい。従って、一の実施態様において、この方法は更に溶媒を含んでなる。望ましくは、この溶媒は、水、アルコール、芳香族溶剤(ベンゼンまたはトルエン等)、エーテル(テトラヒドロフラン(THF)またはメチルtert-ブチルエーテル(MTBE)等の環状

鎖または開鎖)、エステル(エチルアセテート等)またはこれらの組合せを含んでなる。この溶剤がアルコールを含んでなる場合、望ましいアルコールは、大気圧(即ち $1.0135 \times 10^5 \text{ Pa}$)で、 160 以下の沸点を有し、より望ましくは 120 以下であり、更に望ましくは 100 以下である。望ましい例は、メタノール、エタノール、 n -プロパノール、イソプロパノール、 n -ブタノール、またはこれらの組合せである。より望ましくは、このアルコールは、メタノール、イソプロパノール、またはこれらの組合せである。とりわけ望ましいのはメタノールである。

【0024】

化学式(Ⅰ)の錯体の濃度範囲は、ばらつきが大きくてもよい。一般に、基質/錯体比は、約 $50,000:1$ ~約 $25:1$ で、望ましくは約 $2000:1$ ~約 $50:1$ で、より望ましくは約 $1000:1$ ~約 $100:1$ が達成される。

【0025】

この水素化方法は、約 1 バール~約 100 バールの標準的な圧力で実施されてもよい。より望ましくは、約 20 バール~約 85 バール、およびとりわけ約 15 バール~約 35 バールが使用される。

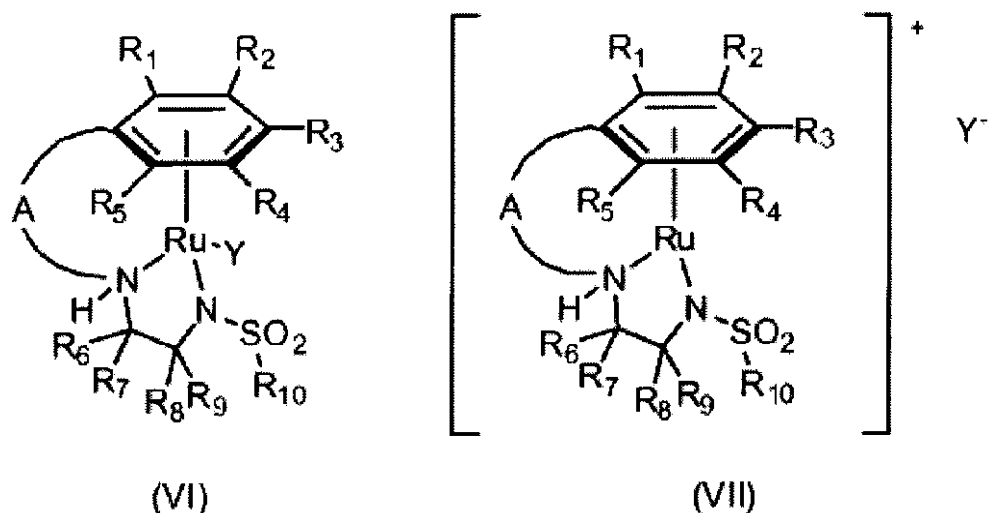
【0026】

この水素化方法は、約 0 ~約 120 の間の温度で実施されてもよい。適切には、この方法は、約 20 ~約 80 で実施され、および最も適切には約 30 ~約 60 で実施される。

【0027】

本発明の方法は、更に銀塩を含んでなる。理論に縛られることなく、この銀塩が、化学式(Ⅰ)の錯体からハロゲン(Hal)を除去し、化学式(VI)および/または化学式(VII)のルテニウム錯体を形成することが考えられる。適切な銀塩は、形成された AgHal より溶解性の高いものであることが、更に

【化5】



考えられる。

【0028】

Yは、銀塩からのアニオンである。望ましくは、このアニオンYの共役酸は、約 4 以下の水中での酸解離定数を有し、より望ましくは約 2 以下および最も望ましいのは約 0 以下である。

【0029】

適切な銀塩は、ペルフルオロアルカンスルホン酸銀(銀トリフラート等)または銀(ペルフルオロアルカンスルホン酸)アミドを含む。別の方法として、ヘキサフルオロリン酸銀、テトラフルオロホウ酸銀または過塩素酸銀が使用される。この銀塩は、いかなる適切な $\text{mol}\%$ で存在してもよく、例えば、使用されるルテニウム錯体の量に対して約 0.2

mol % ~ 500 mol %である。

【0030】

別の実施態様において、本発明の方法は、フッ化スルホン酸、望ましくはトリフルオロメタンスルホン酸を更に含んでもよい。このフッ化スルホン酸は、いかなる適切なmol %で使用されてもよく、例えば2 mol %である。

【0031】

従って、アニオンYの例は、トリフルオロメタンスルホン酸塩、テトラフルオロホウ酸塩、ヘキサフルオロリン酸塩および過塩素酸塩を含んでも良いが、これらに限定されるわけではない。

【0032】

ルテニウム触媒および基質、および溶媒および/または添加剤(存在する場合は、水素ガスが反応混合物に適用される前に、いかなる適切な順序で混合される。

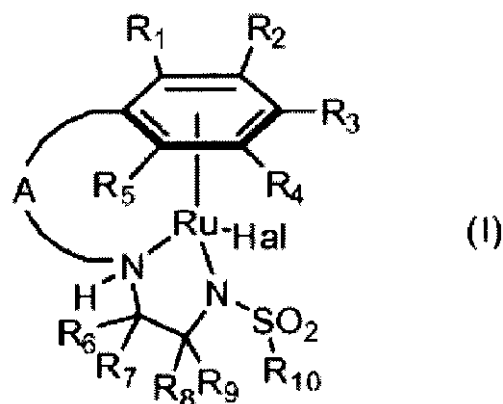
【0033】

この水素化方法はいかなる適切な時間実施されてもよく、およびこの時間は、この水素化が行われる反応条件(例えば基質濃度、触媒濃度、圧力、温度等)に依存する。いったんこの水素化方法が完了したことが決定された場合、この生成物は分離され、および従来の技術を使用して精製されてもよい。

【0034】

一の実施態様において、水素化触媒は化学式(I)の金属錯体である。

【化6】



式中の R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 および R_5 は、水素、直鎖、分枝状または環状 C_{1-20} アルキル、直鎖、分枝状または環状 C_{1-20} アルコキシ、 C_{6-20} アリール、 C_{6-20} アリールオキシ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NR_{20}$ 、 R_{21} 、 $-COOH$ 、 $COOR_{20}$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONR_{20}$ 、 R_{21} および $-CF_3$ からなる群からそれぞれ別々に選択される。別の実施態様において、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 および R_5 は、水素、直鎖または分枝鎖 C_{1-10} アルキル、直鎖または分枝鎖 C_{1-10} アルコキシ、 C_{6-10} アリール、 C_{6-10} アリールオキシおよび $-OH$ からなる群からそれぞれ別々に選択される。望ましくは、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 および R_5 は、水素、直鎖 C_{1-10} アルキルおよび分枝鎖 C_{1-10} アルキルからなる群からそれぞれ別々に選択される。より望ましくは、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 および R_5 は、水素、メチル、エチル、 n -プロピル、 i -プロピル、 n -ブチル、 i -ブチル、 s -ブチルおよび t -ブチルからなる群からそれぞれ別々に選択される。とりわけ R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 および R_5 が優先され、それぞれ水素である。

【0035】

更に別の実施態様において、 R_6 、 R_7 、 R_8 、および R_9 は、水素、随意に置換された直鎖または分枝鎖 C_{1-10} アルキル、随意に置換された直鎖または分枝鎖 C_{1-10} アルコキシ、随意に置換された C_{6-10} アリール、および随意に置換された C_{6-10} アリールオキシからなる群からそれぞれ別々に選択され、前記置換基は、直鎖または分枝

鎖 C_{1-10} アルキル、直鎖または分枝鎖 C_{1-10} アルコキシ、 C_{6-10} アリール、 C_{6-10} アリールオキシ および $-OH$ からなる群から選択される。 R_6 、 R_7 、 R_8 および R_9 は、望ましくは、水素および随意に置換された C_{6-10} アリール からなる群からそれぞれ別々に選択される。 R_6 、 R_7 、 R_8 および R_9 は、望ましくは、水素および随意に置換された C_{6-10} アリール からなる群からそれぞれ別々に選択される。望ましくは、 R_6 、 R_7 、 R_8 および R_9 は、水素またはフェニルからなる群からそれぞれ別々に選択される。望ましくは、 R_6 および R_7 の一方はフェニルであり、 R_6 および R_7 の他方は水素である。望ましくは、 R_8 および R_9 の一方はフェニルであり、 R_8 および R_9 の他方は水素である。

【0036】

一の実施態様において、 R_6 、 R_7 、 R_8 および R_9 は、それぞれ水素である。

【0037】

別の実施態様において、炭素原子と結合される R_6 および R_7 および / または炭素原子と結合される R_8 および R_9 は、随意に置換された C_{5-10} シクロアルキルまたは随意に置換された C_{5-10} シクロアルコキシを形成し、前記置換基は、直鎖または分枝鎖 C_{1-10} 、直鎖または分枝鎖 C_{1-10} アルコキシ、 C_{6-10} アリール、 C_{6-10} アリールオキシ および $-OH$ からなる群から選択される。

【0038】

さらに別の実施態様において、 R_6 および R_7 の1つおよび R_8 および R_9 の1つが、随意に置換された C_{5-10} シクロアルキルまたは随意に置換された C_{5-10} シクロアルコキシを共に形成し、前記置換基は、直鎖または分枝鎖 C_{1-10} アルキル、直鎖または分枝鎖 C_{1-10} アルコキシ、 C_{6-10} アリール、 C_{6-10} アリールオキシ および $-OH$ からなる群から選択される。

【0039】

さらに別の実施態様において、 R_{10} は、随意に置換された直鎖、分枝状または環状 C_{1-10} アルキル、随意に置換された C_{6-10} アリール であり、前記置換基は、1以上の直鎖、分枝状または環状 C_{1-10} アルキル、直鎖、分枝状または環状 C_{1-10} アルコキシ、 C_{6-10} アリール、 C_{6-10} アリールオキシ、 $-Hal$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NR_{20}R_{21}$ 、 $-COOR_{20}$ 、 $-CONR_{20}R_{21}$ および $-CF_3$ からなる群から選択される。別の実施態様において、前記置換基は、1以上の直鎖、分枝状または環状 C_{1-10} アルキル、直鎖、分枝状または環状 C_{1-10} アルコキシ、 C_{6-10} アリール、 C_{6-10} アリールオキシ、 $-Hal$ または $-CF_3$ からなる群から選択される。別の実施態様において、 R_{10} は、直鎖または分枝鎖 C_{1-10} アルキルまたは1以上の直鎖または分枝鎖 C_{1-10} アルキル基と随意に置換された C_{6-10} アリール である。 R_{10} の例は、 p -トリル、メチル、 p -メトキシフェニル、 p -クロロフェニル、トリフルオロメチル、3,5-ジメチルフェニル、2,4,6-トリメチルフェニル、2,4,6-トリプロピルフェニル、4-tert-ブチルフェニル、ペンタメチルフェニルおよび2-ナフチルを含むが、これらに限定されるわけではない。望ましくは、 R_{10} はメチルまたはトリル基である。

【0040】

別の実施態様において、 R_{10} は $-NR_{11}R_{12}$ であって、 R_{11} および R_{12} は、直鎖または分枝鎖 C_{1-10} アルキルおよび1以上の直鎖または分枝鎖 C_{1-10} アルキル基と随意に置換された C_{6-10} アリール からなる群からそれぞれ別々に選択される。

【0041】

さらに別の実施態様において、窒素原子と結合される R_{11} および R_{12} は、随意に置換された C_{5-10} シクロアルキル-アミノ基を形成し、前記置換基は、直鎖または分枝鎖 C_{1-10} アルキル、直鎖または分枝鎖 C_{1-10} アルコキシ、 C_{6-10} アリール、 C_{6-10} アリールオキシ および $-OH$ からなる群から選択される。

【0042】

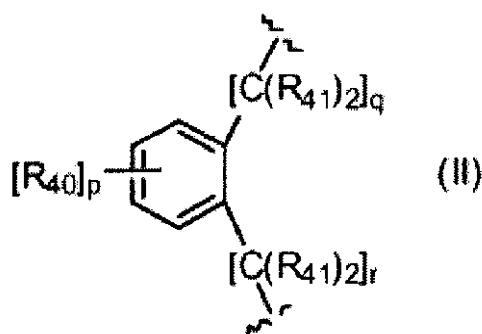
一の実施態様において、 A は、随意に置換された直鎖または分枝鎖 C_{2-5} アルキル、

望ましくは随意に置換された直鎖または分枝鎖 C_{3-5} アルキルであって、前記置換基は、直鎖または分枝鎖 C_{1-10} アルキル、直鎖または分枝鎖 C_{1-10} アルコキシ、 C_{6-10} アリール および C_{6-10} アリールオキシ からなる群から選択される。望ましくは、A は、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ または $-(CH_2)_5-$ である。とりわけ望ましいのは、 $-(CH_2)_3-$ または $-(CH_2)_4-$ である。

【0043】

別の方法として、A は、化学式 (II) の基であり、即ち $-[C(R_{41})_2]_q-$ および $-[C(R_{41})_2]_r-$ 基は互いにオルト基である。

【化7】



式中の p は、1、2、3 または 4 から選択された整数である、

R_{40} は、直鎖、分枝状または環状 C_{1-20} アルキル、直鎖、分枝状または環状 C_{1-20} アルコキシ、 C_{6-20} アリール、 C_{6-20} アリールオキシ、 $-OH$ 、 $-CN$ または $-CF_3$ からなる群からそれぞれ別々に選択される、

q および r は、0、1、2 または 3 から選択された別々の整数である、 $q + r = 1$ 、2 または 3 である、および

R_{41} は、水素、直鎖、分枝状または環状 C_{1-20} アルキル、直鎖、分枝状または環状 C_{1-20} アルコキシ、 C_{6-20} アリール、 C_{6-20} アリールオキシ、 $-OH$ 、 $-CN$ または $-CF_3$ からなる群からそれぞれ別々に選択される。

【0044】

一の実施態様において、p は 0 である。従って、フェニル環は、いかなる R_{40} 基に置換されない。

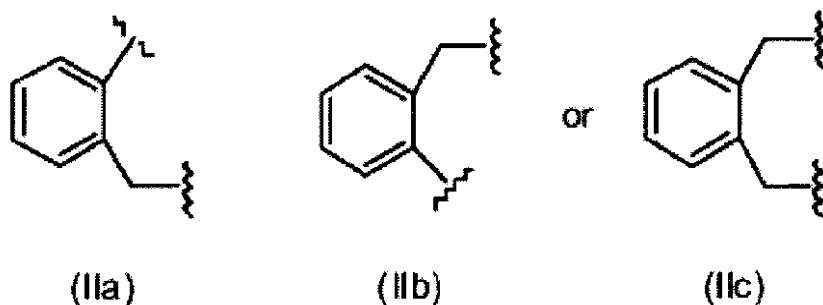
【0045】

別の実施態様において、 R_{41} は、水素、直鎖 C_{1-10} アルキルおよび分枝鎖 C_{1-10} アルキルからなる群からそれぞれ別々に選択される。より望ましくは、 R_{41} は、水素、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチルおよび t-ブチルからなる群からそれぞれ別々に選択される。とりわけ R_{41} が優先され、水素である。

【0046】

A の例は、以下を含むが、これらに限定されるわけではない。

【化8】



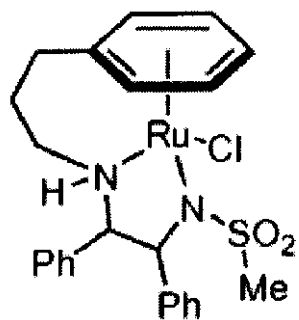
【0047】

一の実施態様において、H a l は、塩素、臭素またはヨウ素であって、望ましくは塩素である。

【 0 0 4 8 】

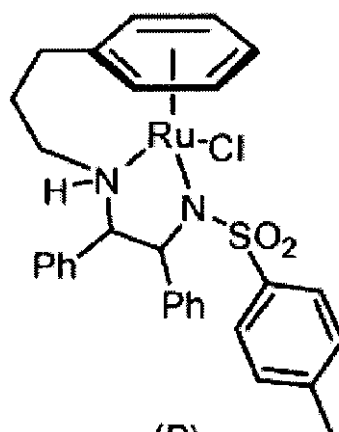
化学式 (I) の望ましい金属錯体は以下に示される。

【化 9】



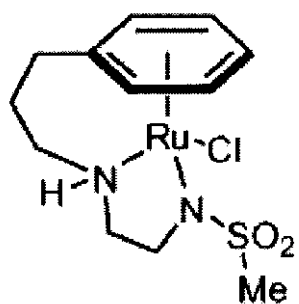
(A)

[Ms-DPEN Teth Ru Cl]



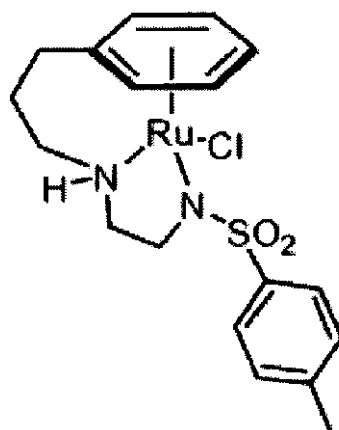
(B)

[Ts-DPEN Teth Ru Cl]



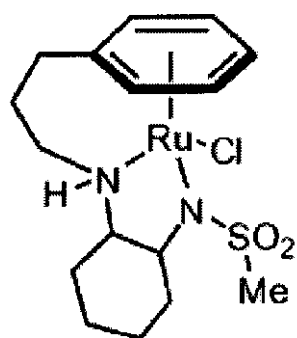
(C)

[Ms-EN Teth Ru Cl]



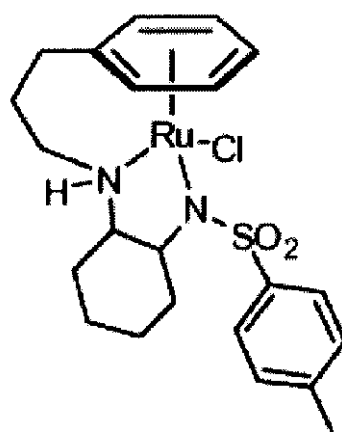
(D)

[Ts-EN Teth Ru Cl]



(E)

[Ms-DACH Teth Ru Cl]



(F)

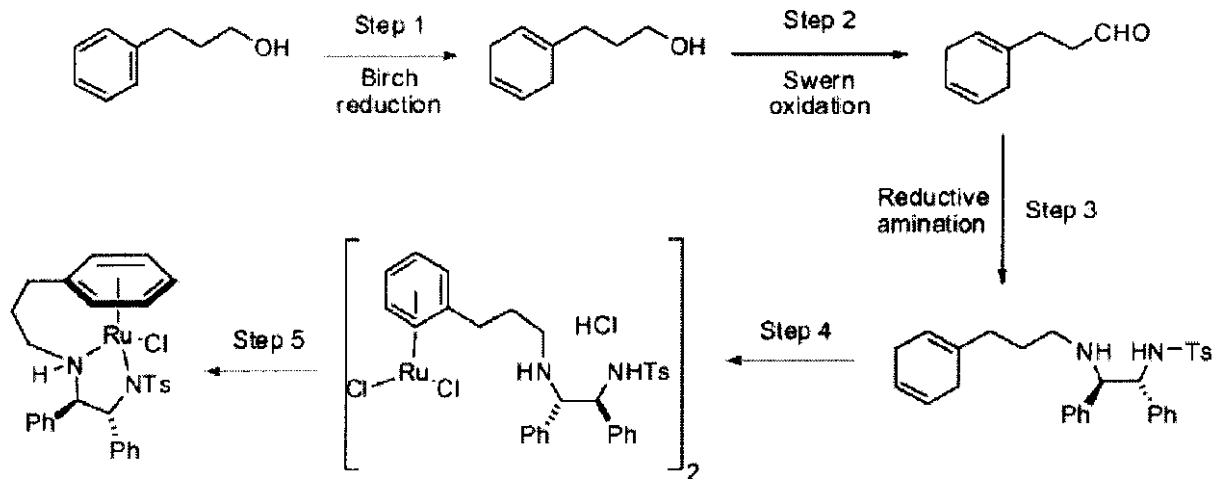
[Ts-DACH Teth Ru Cl]

【0049】

錯体 (B) は、Wills et al, J. Am. Chem. Soc., 2005,

127(20)7318によって製造されてもよい。このWillis方法は5つの工程を含む。

【化10】



(反応式中、Birch reduction:ブリッチ還元、Swern oxidation: スウェーン酸化、Reductive amination:還元アミノ化)

工程1は、3-フェニル-プロパノールを3-シクロヘキサ-1,4-ジエニル-プロパン-1-olへのBirch還元である。工程2は、3-シクロヘキサ-1,4-ジエニル-プロパン-1-olのSwern酸化を含み、3-シクロヘキサ-1,4-ジエニル-プロピオンアルデヒドを製造する。酸化状態で変化が発生するのでこの段階は不都合であり、およびそれに続く還元のための試薬水素化リチウムアルミニウムが使用され、これは大規模な反応に不適切である。工程3は、望ましい(R,R)-TsDPENを形成するための還元的アミノ化反応である。しかし、副産物がまたこの還元的アミノ化の過程において形成され、これがこの後の(R,R)-TsDPENの精製を複雑にさせる。工程4および5は、ルテニウム二量体およびモノマー(単量体)それぞれの合成に関する。

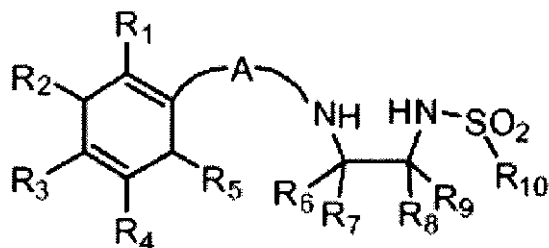
【0050】

本発明の発明者らは、上記の不都合を克服し、化学式(I)の錯体の製造の改善された方法を提供する。

【0051】

従って、本発明は、化学式(VIII)の化合物の製造の方法を提供し、

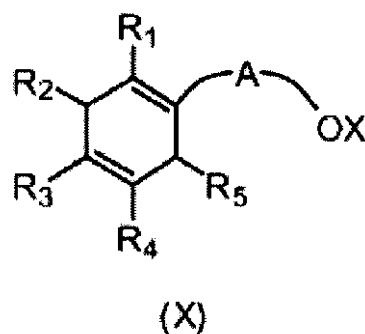
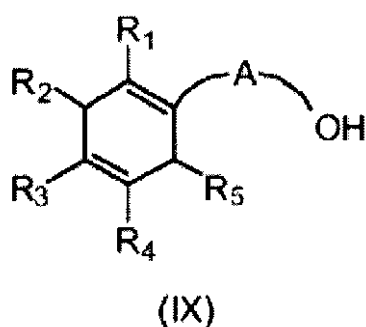
【化11】



(VIII)

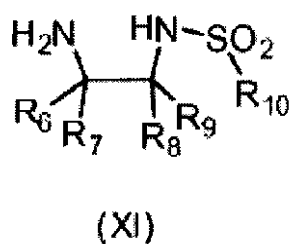
(a) 化学式(IX)の化合物を化学式(X)の化合物に転化し、

【化 1 2】



(b) 化学式 (X) の化合物を、化学式 (XI) の化合物と溶媒中で反応させ、化学式 (VII I) の化合物を形成する工程を含む方法であり、

【化 1 3】



式中の R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} および A は、上記で定義された通りであり、および X は求電子基である。

【0052】

本発明の方法は、化学式 (VIII) の化合物の製造方法を提供し、これは酸化状態での変化を伴わない。更に、還元的アミノ化工程は必要なく、そのため、水素化リチウムアルミニウムの使用が避けられる。これは、本発明の方法が大規模な製造手順に適していることを意味する。

【0053】

工程 (a) は、望ましくは化学式 (IX) の化合物を塩基および化学式 (XII) の化合物と反応させることを含み、



式中の LG は離脱基である。

【0054】

塩基は望ましくはアミンである (ルチジンまたはトリエチルアミン等)。望ましくは、この反応は不活性雰囲気下 (窒素またはアルゴン等) で実施される。適切には、溶媒は、いかなる適切な非プロトン性極性溶媒 (ジクロロメタン等) を使用されてもよい。本質的に違いはないが、溶媒は無水でもよい。

【0055】

化学式 (IX) の化合物、塩基、溶媒および化学式 (XII) の化合物は、いかなる適切な順序で添加されてもよい。しかし、本発明の望ましい方法において、化学式 (IX) の化合物および塩基は、溶媒と共に反応槽に配置され、次に、化学式 (XII) の化合物が添加される。

【0056】

化学式 (XII) の化合物は、また溶媒中で溶液として存在してもよい。この場合、溶媒は、いかなる適切な極性非プロトン性溶媒 (ジクロロメタン等) であってもよい。溶媒は、化学式 (XII) の化合物および塩基の反応混合物を製造するために使用される溶媒と同じまたは異なってもよいが、本発明の望ましい実施態様において、溶媒は同じである。

【0057】

化学式 (XII) の化合物は、望ましくは、トリフルオロメタンスルホン酸無水物、トリフルオロメタンスルホン酸、塩化メタンスルホニルおよび p - 塩化トルエンスルホニルからなる群から選択される。従って、X は、 $-\text{SO}_2\text{CF}_3$ (トリフルオロメタンスルホン酸無水物およびトリフルオロメタンスルホン酸に対して)、 $-\text{SO}_2\text{Me}$ (塩化メタンスルホニルに対して) または $-\text{SO}_2 - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{p} - \text{CH}_3$ (p - 塩化トルエンスルホニルに対して) でもよい。これらの例において、LG は、 $-\text{O} - \text{SO}_2\text{CF}_3$ (トリフルオロメタンスルホン酸無水物に対して)、 $-\text{OH}$ (トリフルオロメタンスルホン酸に対して) または $-\text{Cl}$ (塩化メタンスルホニルまたは p - 塩化トルエンスルホニルに対して) でもよい。

【0058】

化学式 (XII) の化合物が反応混合物に添加される間、反応の温度範囲は、約 -10 ~ 約 35 の間で 1 以上の温度 (複数の温度) で保持されることが望ましい。望ましい実施態様において、反応混合物は、約 5 以下の温度で保持される。反応混合物の温度をこれらの範囲内で保持するために、化学式 (XII) の化合物は溶媒 (使用される際) と共に、一定時間ゆっくり添加されてもよい。

【0059】

反応は、約 30 分 ~ 約 72 時間の一定時間継続されてもよく、望ましくは 30 分 ~ 約 24 時間である。この時間、反応温度は、約 -10 と約 25 の間で、 1 回以上、変化されてもよい。望ましくは、反応の完了時に、化学式 (X) の化合物は、いかなる適切な方法により、反応混合物から分離されてもよい。別の方法として、化学式 (X) の化合物を含んでなる反応混合物は、本発明の方法の工程 (b) において分離無しで直接使用されてもよい。

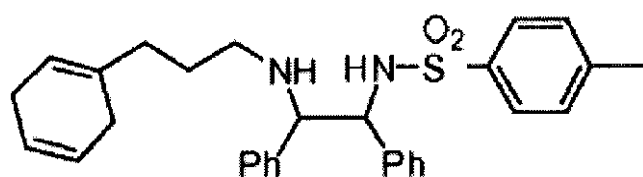
【0060】

工程 (b) において、化学式 (X) の化合物は、化学式 (XI) の化合物と溶媒中で反応され、化学式 (VIII) の化合物を形成する。

【0061】

一の実施態様において、化学式 (VIII) の化合物は、化学式 (G) の化合物である。

【化 14】

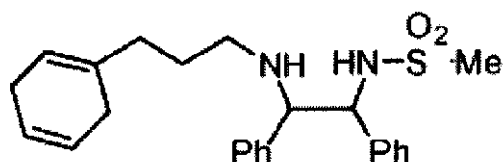


(G)

【0062】

別の実施態様において、化学式 (VIII) の化合物は、以下からなる群から選択される。

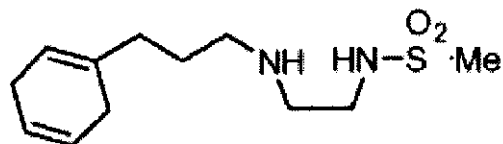
【化 1 5】



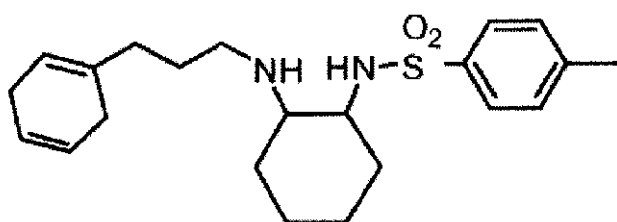
(H)



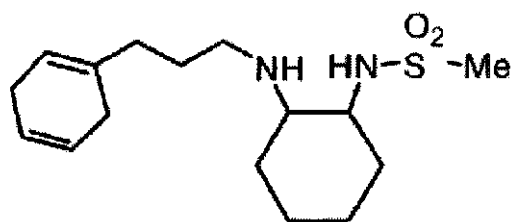
(J)



(K)



(L)



(M)

【0063】

化学式 (G)、(H)、(L) および (M) の化合物は、鏡像体またはジアステレオ異性体として存在してもよい。鏡像体およびジアステレオ異性体は、本発明の範囲内であることが予測される。

【0064】

望ましくは、この反応は、不活性雰囲気下（窒素またはアルゴン等）で実施される。望ましくは、適切な溶媒が、例えば、非プロトン性極性溶媒（ジクロロメタンまたは1,2-ジメトキシエタン等）を使用される。本質的に違いはないが、溶媒は無水でもよい。この反応は、約 -10 ~ 約 65 の間の範囲で1以上の温度（複数の温度）で望ましくは実施される。

【0065】

工程 (b) は望ましくは塩基をさらに含んでなる。より望ましくは、この塩基はトリエチルアミン等のアミンである。

【0066】

化学式 (X) の化合物、化学式 (XI) の化合物、塩基（使用される場合）および溶媒は、いかなる適切な順序で添加されてもよい。一の実施態様において、化学式 (XI) の化合物は、溶媒と塩基（使用される場合）と共に、反応槽に配置され、必要ならば加熱され、および化学式 (X) の化合物が、単独でまたは溶媒中の溶液としてのいずれかで添加される。別の方法として、化学式 (X) の化合物および溶媒は反応槽中に存在し、必要ならば冷却または加熱されてもよく、次に化学式 (XI) の化合物、塩基（使用される場合）および溶媒が添加されてもよい。

【0067】

反応は、約 30 分 ~ 約 24 時間の一定時間継続されてもよい。この時間、反応温度は、約 -10 と約 100 の間で、望ましくは約 0 と約 85 の間で、1回以上変化され

てもよい。反応の完了時に、化学式(VIII)の化合物は、いかなる適切な方法により、反応混合物から分離されてもよく、必要ならば、精製されてもよい。

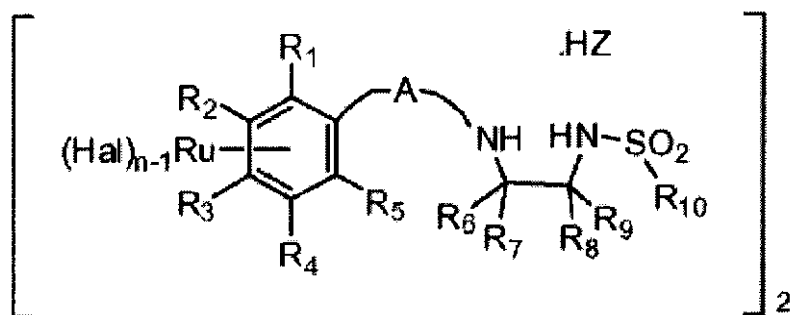
【0068】

望ましくは、本発明の方法は更に、

c) 化学式(VIII)の化合物を酸HZ(Zはアニオンである)で処理する、

d) 化学式(VIII)の化合物の酸付加塩を $Ru(Hal)_n$ 錯体と反応させ(Halはハロゲンであって、nはRuの配位数と同等またはそれ以下である)化学式(XIII)の錯体を形成する工程を含み、

【化16】



(XIII)

工程c)は、望ましくは溶媒の存在下で実施される。溶媒は、いかなる適切な溶媒であってもよく、例えば、極性プロトン性溶媒(水、メタノール、エタノール、n-プロパノール、またはイソプロパノール等)、極性非プロトン性溶媒(ジクロロメタンまたはジクロロエタン等)または芳香族炭化水素(トルエン等)である。望ましくは、溶媒は、水、エタノール、イソプロパノール、ジクロロエタンおよびトルエンの少なくとも一つからなる群から選択される。

【0069】

望ましくは、酸HZは、塩酸、臭化水素酸およびヨウ化水素酸からなる群から選択される。より望ましくは、この酸は塩酸である。従って、Zは、塩素アニオン、臭素アニオンまたはヨウ素アニオンであってもよく、望ましくは塩素アニオンである。望ましい実施態様において、酸HZは、濃縮酸性水溶液である。

【0070】

ハロゲンHalは、望ましくは、塩素、臭素、およびヨウ素からなる群から選択される。望ましい実施態様において、 $Ru(Hal)_n$ は、 $RuCl_3$ であり、例えば、 $RuCl_3 \cdot H_2O$ または $RuCl_3$ の水溶液で、 $[RuCl_3 \cdot (H_2O)_3]$ 、 $[RuCl_2 \cdot (H_2O)_4]Cl$ 等 $RuCl_3$ の配位錯体を含む。従って、nは3である。 $RuCl_3$ の水溶液は、遊離錯体 $RuCl_3$ よりはるかに安価である点で、 $RuCl_3$ の水溶液を使用する商業上の利点がある。

【0071】

一の実施態様において、化学式(VIII)の化合物の酸付加塩は、 $Ru(Hal)_n$ 錯体と反応する前に分離される。

【0072】

別の実施態様において、化学式(VIII)の化合物の酸付加塩は、 $Ru(Hal)_n$ 錯体と反応する前にその場で製造される。この場合、化学式(VIII)の化合物の酸付加塩の溶液は、約50 ~ 約80 で、より望ましくは、 $Ru(Hal)_n$ 錯体の添加前に約50 ~ 約75 の範囲で1以上の温度(複数の温度)で温められることが望ましい。

【0073】

$Ru(Hal)_n$ 錯体は、溶媒中で溶液または懸濁液として添加されてもよい。溶媒は、いかなる適切な溶媒であってもよく、例えば、極性プロトン性溶媒(水、メタノール、エタノール、n-プロパノール、またはイソプロパノール等)、極性非プロトン性溶媒(

ジクロロメタンまたはジクロロエタン等)または芳香族炭化水素(トルエン等)である。望ましくは、溶媒は、水、エタノール、イソプロパノール、ジクロロエタンおよびトルエンの少なくとも1つからなる群から選択される。溶媒または溶媒混合液は、工程c)で用される溶媒と同じまたは異なってもよい。

【0074】

反応は、約50～約100、より望ましくは約50～約85の範囲の温度で望ましくは実施される。反応温度は、 RuL_n および化学式(XIII)の錯体の分解温度以下に保持されることが望ましい。そのため、 RuL_n または化学式(XIII)の錯体が、上述された温度範囲内で分解することが明らかな場合、反応温度は、分解温度以下で保持されるべきである。

【0075】

望ましくは、化学式(VIII)の化合物は、化学量論過剰において反応混合物中に存在する。望ましくは、反応混合物中の化学式(VIII)の化合物量は、化学量論反応にとって必要な量より少なくとも5%のモル過剰、より望ましくは少なくとも9%の過剰を示すために算出される。

【0076】

反応物は、いかなる適切な順序で添加されてもよいが、本発明の望ましい方法において、 $Ru(Hal)_n$ 錯体の希釈水溶液が、化学式(VIII)の化合物の酸付加塩の溶液に添加される。 $Ru(Hal)_n$ 錯体の希釈水溶液は、化学式(VIII)の化合物の酸付加塩の溶液にゆっくり添加され、制御できない発熱を避けることが望ましい。

【0077】

反応は、約30分～約24時間の一定時間実施されてもよい。完了時に、化学式(XIII)の錯体は、反応混合物から分離されてもよい。この場合、この錯体は、いかなる適切な方法により分離され、この方法は生成物の物理的形状に依存する。化学式(XIII)の錯体の精製は通常必要ではないが、必要なら、従来の方法を使用してこの錯体を精製することが可能である。

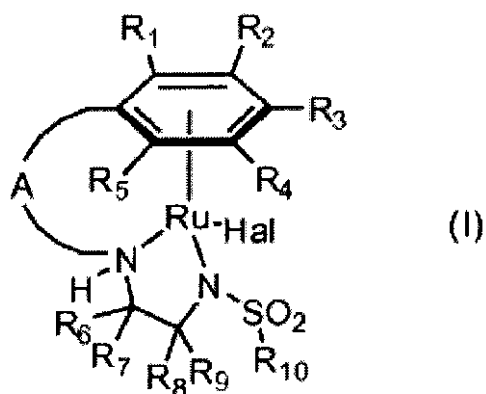
【0078】

別の方法として、その場で化学式(XIII)の錯体を製造することが望ましい。

【0079】

望ましくは、本発明は、化学式(XIII)の錯体を塩基で処理する工程をさらに含み、化学式(I)の錯体を形成する。

【化17】



【0080】

化学式(XIII)の錯体は、望ましくは溶媒中に存在する。溶媒は、いかなる適切な溶媒であってもよく、例えば、極性プロトン性溶媒(メタノール、エタノール、n-プロパノールまたはイソプロパノール等)、極性非プロトン性溶媒(ジクロロメタンまたはジクロロエタン等)または芳香族炭化水素(トルエン等)である。望ましくは、溶媒は、エタノール、イソプロパノール、ジクロロメタン、ジクロロエタンおよびトルエンの少なくとも1つからなる群から選択される。溶媒または溶媒混合液は、工程c)および/または工程

d) で使用される溶媒と同じまたは異なってもよい。

【0081】

塩基は、望ましくはアミン、例えばトリエチルアミンまたはN, N - ジイソプロピルアミン等である。望ましい実施態様において、塩基はN, N - ジイソプロピルアミンである。

【0082】

反応は、約20分～約24時間の一定時間継続されてもよい。この時間、反応温度は、約10～約100、望ましくは約0～約85の間で1回以上変化されてもよい。反応温度は、化学式(I)の錯体の分解温度以下に保持されることが望ましい。そのため、化学式(I)の錯体が、上述される温度範囲内で分解することが明らかな場合、反応温度は、分解温度以下で保持されるべきである。

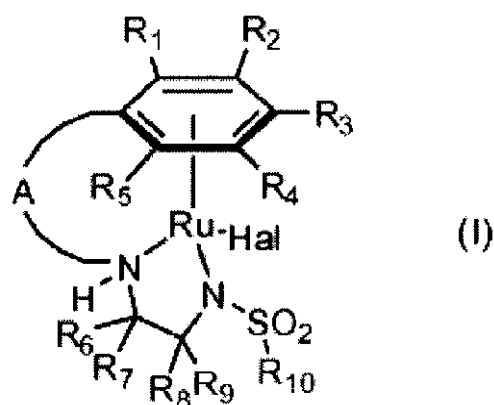
【0083】

反応の完了時に、化学式(VIII)の化合物は、いかなる適切な方法により反応混合物から分離されてもよく、この方法は生成物の物理的形狀に依存する。とりわけ、固体錯体は、ろ過、傾斜または遠心により回収されてもよい。精製が必要ならば、この錯体は、従来の方法により高純度で得られてもよい。

【0084】

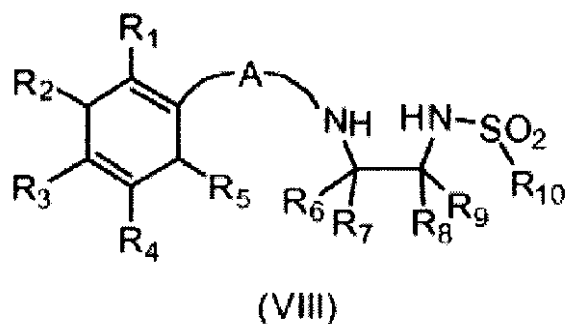
別の態様において、本発明は、化学式(I)の錯体の製造のワンポット方法を提供し、

【化18】



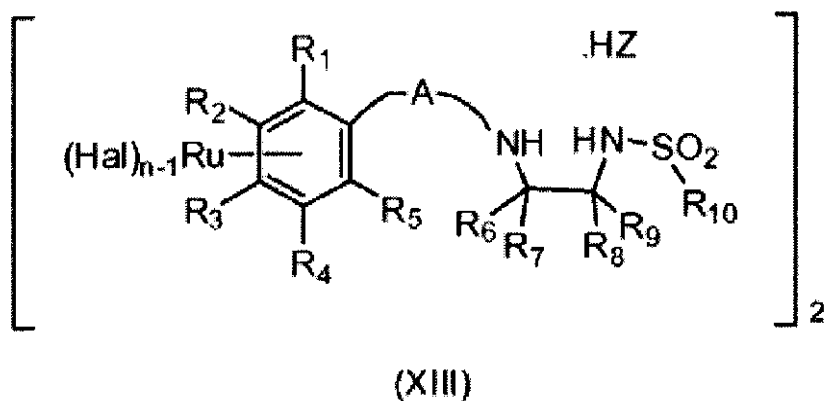
i) 化学式(VIII)の化合物を酸HZで処理する(式中のZはアニオンである)、

【化19】



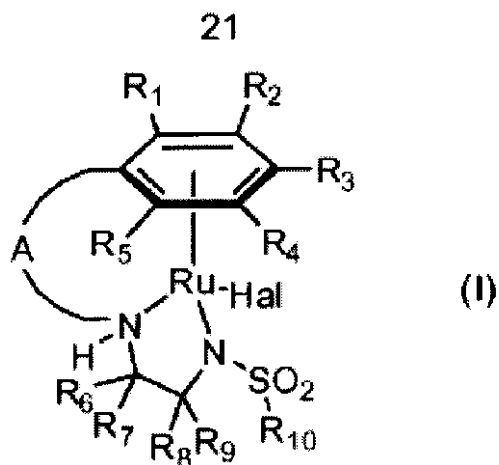
ii) 化学式(VIII)の化合物の酸付加塩をRu(Hal)_n錯体と反応させ(式中のHalはハロゲンであり、およびnはRuの配位数と同数またはそれ以下の数である)化学式(XIII)の錯体を形成する、

【化 2 0】



iii) 化学式 (XIII) の錯体を塩基で処理し、化学式 (I) の錯体を形成する工程を含んでなる方法であり、

【化 2 1】

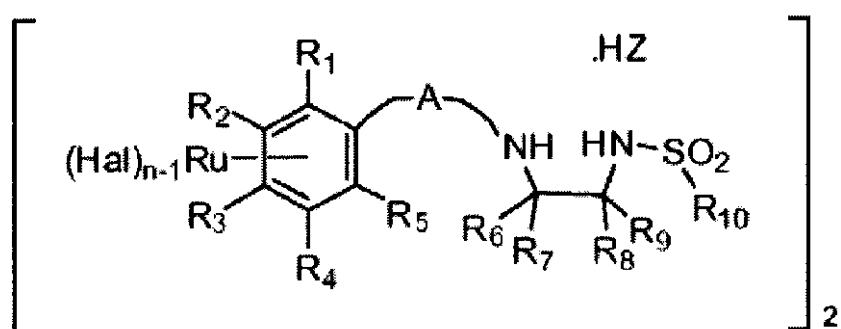
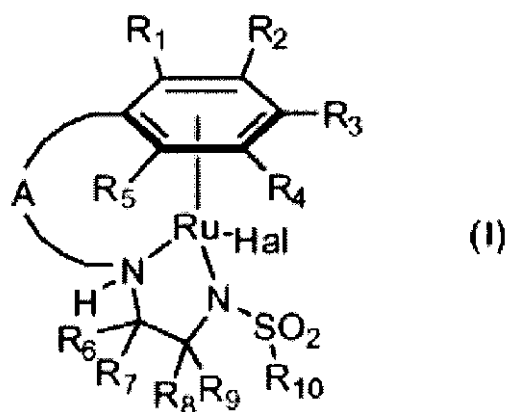


式中の R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} および A は、上記で定義された通りである、化学式 (VIII) の化合物の酸付加塩および化学式 (XIII) の錯体は、その場で製造される。

【0085】

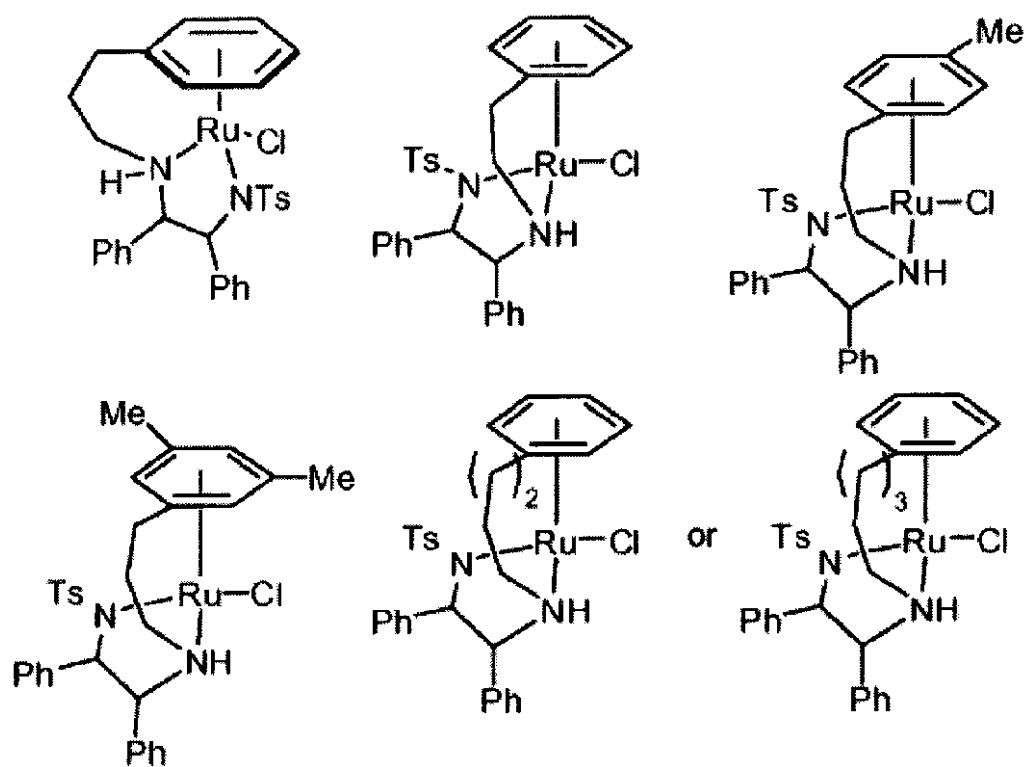
さらに別の態様において、本発明は、化学式 (I) または化学式 (XIII) の錯体を提供し、

【化 2 2】



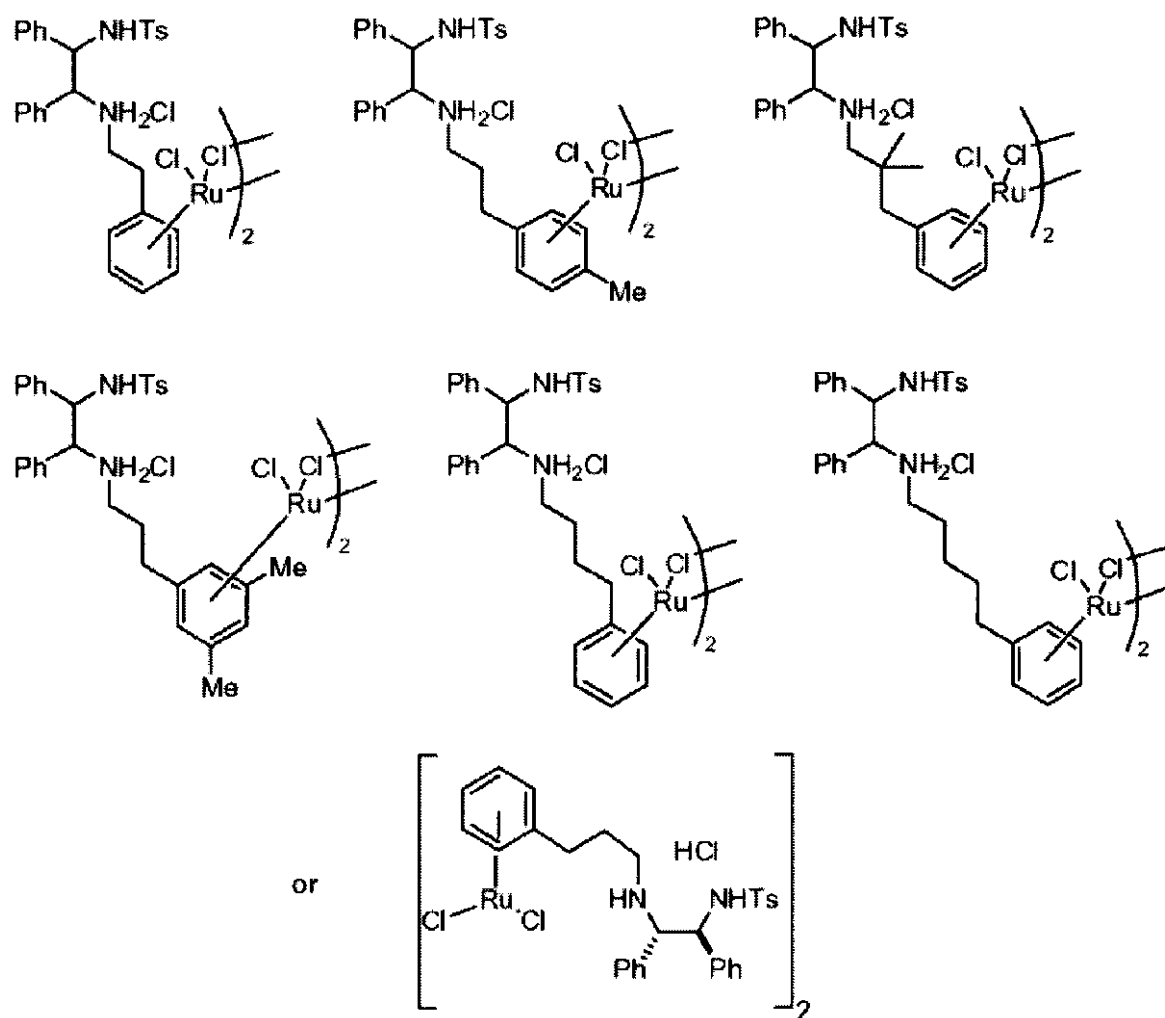
式中の R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、および R_{10} および A 、 Hal および Z は、上記で定義された通りである、化学式 (I) の錯体が以下ではなく、

【化 2 3】



および化学式 (XIII) の錯体が以下ではない場合である。

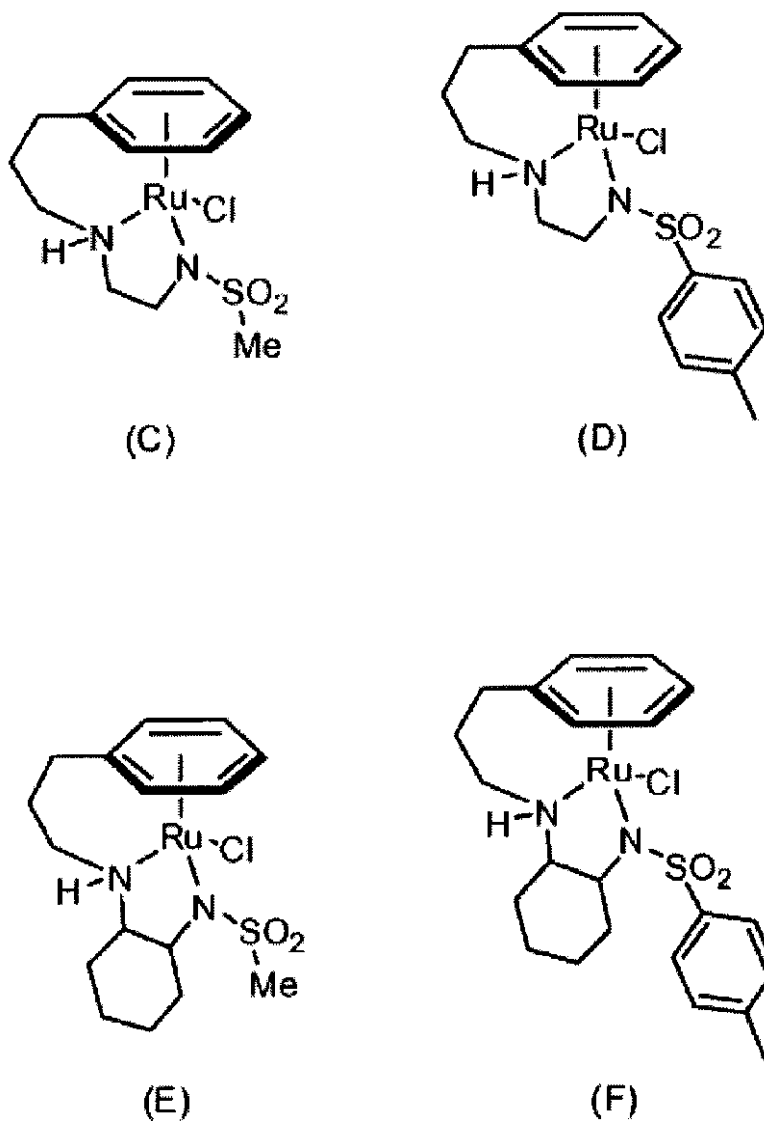
【化 2 4】



【 0 0 8 6 】

望ましくは、以下からなる群から選択される化学式(1)の錯体

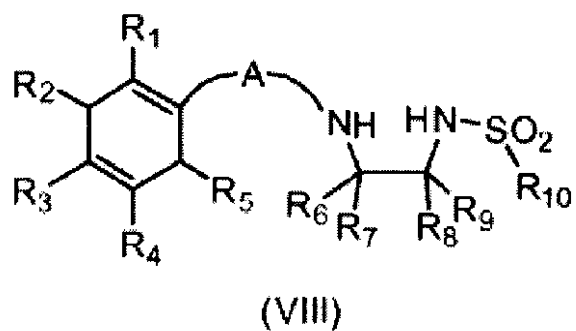
【化 2 5】



【 0 0 8 7】

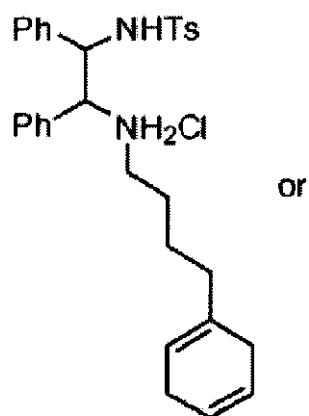
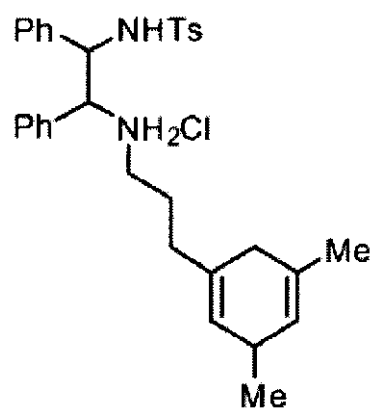
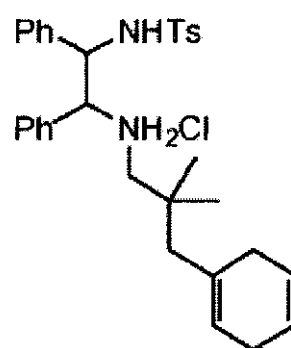
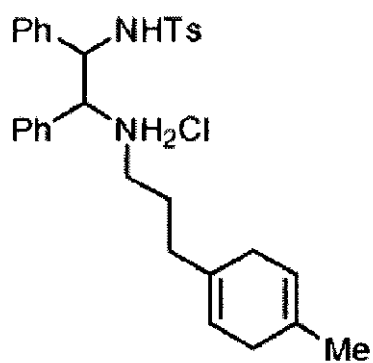
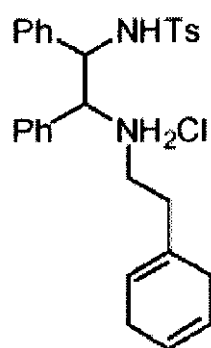
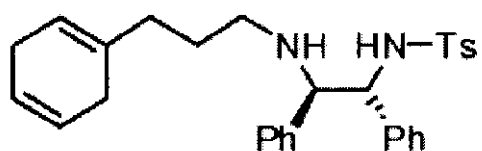
別の態様において、本発明は、化学式 (VIII) の化合物、またはその酸付加塩を提供し、

【化 2 6】

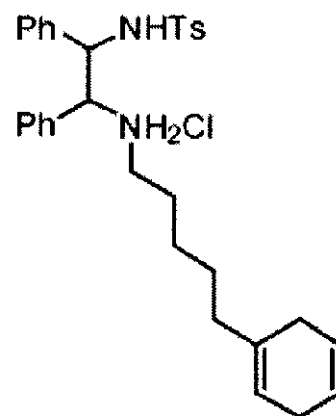


式中の R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₀ および A は、上記で定義された通りである、化学式 (VIII) の化合物が以下、またはその塩化水素塩ではない場合。

【化 2 7】



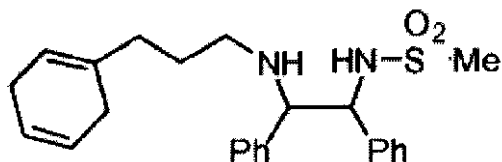
or



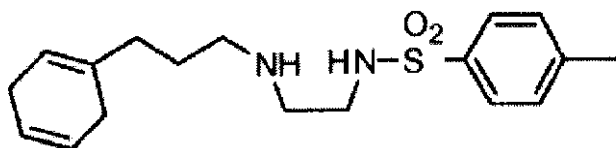
【 0 0 8 8 】

望ましくは、化学式 (VIII) の化合物、またはその酸付加塩が、以下からなる群から選択される。

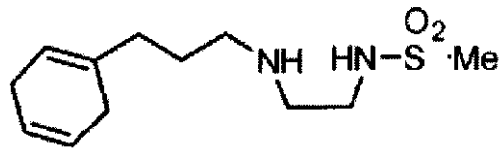
【化 2 8】



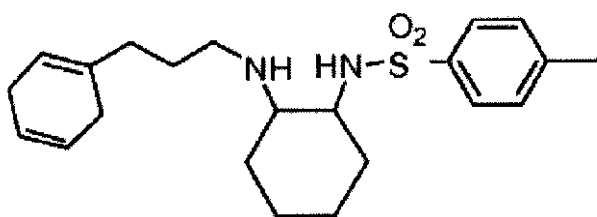
(H)



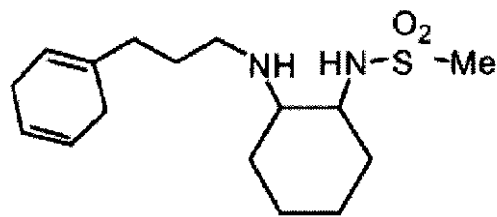
(J)



(K)



(L)



(M)

【0089】

本発明は、以下の非限定的実施例を参考に、更に説明される。

【実施例 1】

【0090】

3 - フェニル - プロパノールの Birch 還元

【0091】

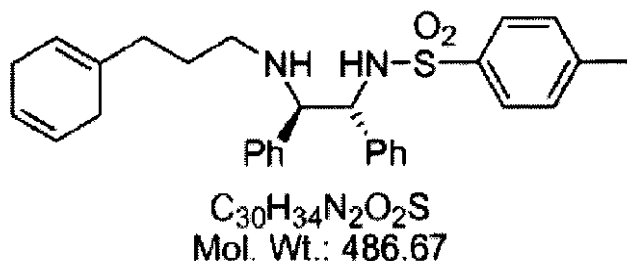
アンモニアを、四首付き（温度計、アンモニアレクチャーボトルに接続されたコールドフィンガー、シリコンオイルバブラー付きアルゴン注入口、栓で閉じられた注入口）丸底フラスコ中で濃縮する。コールドフィンガーをドライアイスで冷却し、およびフラスコをドライアイス - EtOH の溶液槽中で冷却する。50 mL ~ 100 mL のアンモニアを回収した際（反応の間、アルゴンの遅い流れを保持する）、EtOH（20 mL）中の 3 - フェニル - プロパノール（5.0 g、MW 136.2、36.7 mmol）を添加する。リチウムワイヤーの部分を添加し（~ 1.0 g）、それにより反応を暗緑色に保持する。- 78 で 2 時間後、反応を室温に温め、アンモニアを蒸発させる。次に反応を塩化アンモニウムの飽和溶液（200 mL）でクエンチし、ジクロロメタン（2 x 200 mL）で抽出する。結合したジクロロメタン部分を 200 mL の HCl 2 N で洗浄し、次に Na₂SO₄ 上で乾燥する。溶媒をロータリーエバポレーターで除去し、無色透明のオイル（4.77 g、95% 収率）を得る。純度を ¹H NMR により決定する。

【実施例 2】

【0092】

テザー（R, R）- TsDPEN の合成

【化 2 9】



【0093】

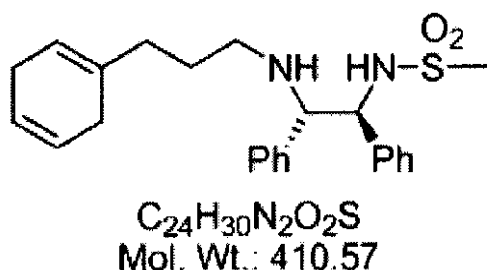
3 - (1, 4 - シクロヘキサジエン - 1 - yl) - 1 - プロパノール (MW: 138.21; 22.1 g, 0.16 mol, 1.6 eq.) および 2, 6 - ルチジン (MW: 107.16, d: 0.92 g/mL; 24.5 mL, 0.21 mol, 2.10 eq.) の溶液を無水 CH_2Cl_2 中で、 N_2 下、0 まで冷却した。トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (MW: 281.14, d: 1.677; 29.1 mL, 0.17 mol, 1.7 eq.) の溶液を無水 CH_2Cl_2 (100 mL) 中でゆっくり添加し、5 以下に内部温度を保持した。得られた琥珀色の溶液を 0 で 30 分間、室温で 60 分攪拌し、および 0 まで冷却した。(R, R) - TsDPEN (MW: 366.48; 36.6 g, 0.10 mol) およびトリエチルアミン (MW: 101.19, d: 0.726; 33.5 mL, 0.24 mol, 2.4 eq.) の溶液を無水 CH_2Cl_2 中 (100 mL) 中で、ゆっくり添加し、5 以下に内部温度を保持した。添加の終わりに、攪拌を 0 で 30 分間、次に室温で一晩 (17.5 時間) 継続した。反応混合液を CH_2Cl_2 (500 mL) で希釈し、sat. aq. $NaHCO_3$ (2 x 500 mL, 1 x 250 mL)、水 (2 x 300 mL)、塩水 (250 mL) で洗浄し、 $MgSO_4$ 上で乾燥し、および減圧下で濃縮し、高粘性琥珀油を得た。エタノール (250 mL) を添加し、および混合液を固体が形成するまで攪拌した。追加のエタノール (450 mL) を添加し、および混合液を澄明な溶液を得るまで 70 に加熱し、この混合液を一晩室温まで冷却した。濃厚懸濁液 (不可視な溶媒、多量の生成物) をろ過し、およびオフホワイト色の沈殿物をエタノール、ヘキサンで洗浄し、および高真空下で乾燥した。収率: 34.10 g (70%)、NMR 純度 > 98% (1H NMR)

【実施例 3】

【0094】

テザー (S, S) - MsDPEN の合成

【化 3 0】



【0095】

3 - (1, 4 - シクロヘキサジエン - 1 - yl) - 1 - プロパノール (MW: 138.21; 8.3 g, 60.0 mmol, 1.20 eq.) および 2, 6 - ルチジン (MW: 107.16, d: 0.92 g/mL; 8.3 mL, 70.0 mmol, 1.40 eq.) の溶液を無水 CH_2Cl_2 中で、 N_2 下、0 まで冷却した。トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (MW: 281.14, d: 1.677; 10.7 mL, 62.5 mmol, 1.25 eq.) の溶液を無水 CH_2Cl_2 (40 mL) 中でゆっくり添加し、5 以下に内部温度を保持した。得られた琥珀色の溶液を 0 で 30 分間、室温で 90 分攪拌し

、および 0 まで冷却した。(S, S) - MsDPEN (MW: 290.39; 14.52 g、50 mmol) およびトリエチルアミン (MW: 101.19、d: 0.726; 11.2 mL、80.0 mmol, 1.6 eq.) の溶液を無水 CH_2Cl_2 (90 mL) 中でゆっくり添加し、5 以下に内部温度を保持した。添加の終わりに、攪拌を 0 で 30 分、次に室温で一晩 (20.5 時間) 継続した。反応混合液を CH_2Cl_2 (全量: ca. 500 mL) で希釈し、sat. aq. NaHCO_3 (2 x 250 mL、1 x 150 mL)、水 (2 x 200 mL)、塩水 (200 mL) で洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥し、および減圧下で濃縮し、高粘性琥珀油 (26.5 g) を得た。粗生成物を、溶離剤として EtOAc / ヘキサン 2 / 1 を使用し、シリカゲルの層 (厚さ 7 cm、直径 9 cm) を介してろ過した。生成物を最初に二つの分画 (第一の二つの少量) (各 200 mL) で得たが、まだ不純物を含有していたので、まず溶離した。(EtOAc 中の TLC、 R_f (不純物): 0.76、 R_f (テザー-MsDPEN): 0.66; UV @ 254 nm または塩基性の KMnO_4 で視覚化された)。減圧下で溶媒の蒸発により、黄色からオレンジ色のオイルの粗生成物を得て、ゆっくり凝固した (20.2 g)。

【0096】

この固形物を MTBE (500 mL) に溶解し、およびこの溶液を ca. 0 まで冷却した。HCl の 1.25 M 溶液を、MeOH (120 mL、150 mmol) 中で、激しく攪拌しながら添加した。0 で 45 分後、濃厚懸濁液をろ過し、固形物を MTBE で洗浄し、および高真空下で乾燥した。収率: 17.13 g (77%)、NMR 純度 > 98% (^1H NMR)

【0097】

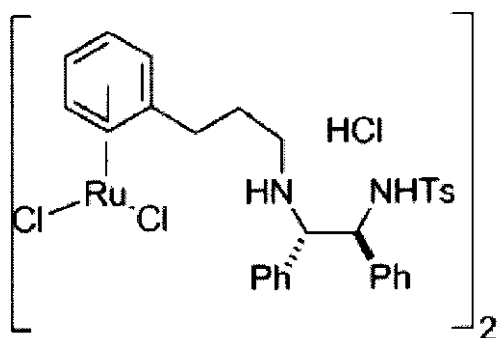
生成物の第二バッチを、母液を処理することにより得た。結合したろ液および洗浄液を、固形物を得るまで、減圧下で乾燥し、70 で 1 時間、エチルアセテート (40 mL) を使用し粉末にした。室温まで冷却後、この混合液をろ過し、およびろ過ケーキを EtOAc で洗浄した。次にオフホワイト色の固形物を高真空下で乾燥した。収率: 1.66 g (7%)、NMR 純度 > 98% (^1H NMR)

【実施例 4】

【0098】

Ts - DPEN Ru 二量体の合成

【化 31】



【0099】

手順 1. EtOH (500 mL) 中で (R, R) - テザー - ジアミン (11.68 g、24 mmol) の攪拌懸濁液に、60 で濃縮 HCl (3 mL、37%、36 mmol) を添加し、溶液を 30 分間攪拌した。次にこの溶液を 75 まで加熱し、これに EtOH (50 mL) 中で H_2O 中の RuCl_3 (Ru 中の含有量 19.23%, 6.46 mL、20 mmol) を 1 時間滴下した。次にこの溶液を 75 で一晩攪拌した。次に、この溶液を冷却し、ヘキサン (600 mL) を激しく攪拌しながら添加し、溶液をろ過した。次に、得られた固形物をヘキサンで洗浄、回収および高真空下で乾燥し、薄茶色の固形物 (~ 15 g、繰越される) を得た。分離された生成物は、 ^1H NMR (CDCl_3) により

> 95% 純であることを示した。これ以上の精製を行わず、この物質を次の工程に繰り越した。

【0100】

手順2. DCE (20 mL) 中で (R, R) - ジアミン (2.9 g、6 mmol) の攪拌懸濁液に、50 で HCl (3 mL、37%、36 mmol) を添加し、溶液を30分間攪拌した。次に得られた懸濁液を75 まで加熱し、これに IPA (20 mL) 中で H₂O 中の RuCl₃ (Ru 中の含有量 19.23%, 1.62 mL、5 mmol) を1時間滴下した。次にこの溶液を75 で一晩攪拌した。次に、この溶液を冷却し、激しく攪拌しながらヘキサン (100 mL) を添加し、溶液をろ過した。次に、得られた固形物をヘキサンで洗浄、回収および高真空下で乾燥し、薄茶色の固形物 (~6 g、繰越される) を得た。この二量体を粗生成物として分離し、¹H NMR (CDCl₃) により > 90% 純であることを示した。

【0101】

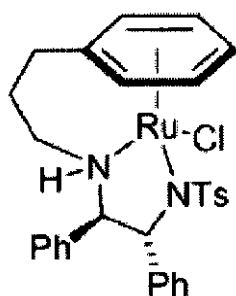
手順3. トルエン (20 mL) 中で (R, R) - ジアミン (2.9 g、6 mmol) の攪拌懸濁液に、50 で HCl (3 mL、37%、36 mmol) を添加し、溶液を30分間攪拌した。次に得られた懸濁液を75 まで加熱し、これに IPA (20 mL) 中で H₂O 中の RuCl₃ (Ru 中の含有量 19.23% Ru, 1.62 mL、5 mmol) を1時間滴下した。次にこの溶液を75 で一晩攪拌した。次に、この溶液を冷却し、激しく攪拌しながらヘキサン (100 mL) を添加し、溶液をろ過した。次に、得られた固形物をヘキサンで洗浄、回収および高真空下で乾燥し、薄茶色の固形物 (~6 g、繰越された) を得た。この二量体を粗生成物として分離し、¹H NMR (CDCl₃) により > 90% 純であることを示した。

【実施例5】

【0102】

[Ts - teth - DPEN Ru Cl] (モノマー) の合成

【化32】



【0103】

手順1. DCM (300 mL) 中で (R, R) - 二量体 (繰越された、~20 mmol) の攪拌溶液に、0 で、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (20.9 mL、120 mmol) を添加し、溶液を室温で1時間攪拌した。次にこの溶液をセライト上でろ過し、IPA (300 mL) を添加し、回転蒸発により DCM を除去した。次に、得られた懸濁液をろ過し、濃いオレンジ色の固形物を回収した。次に、この固形物を高真空下で一晩さらに乾燥し、細かいオレンジ色の粉末 (10.6 g、83%) を得た。分離された生成物は、¹H NMR (CDCl₃) により > 95% 純であることを示した。

【0104】

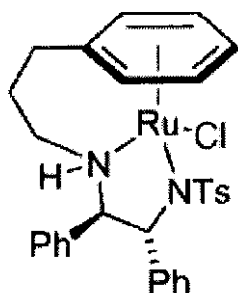
手順2. IPA (1 L) 中に (R, R) - 二量体 (14 g、~20 mmol) の攪拌溶液に、50 で、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (20.9 mL、120 mmol) を添加し、溶液を85 で2時間攪拌した。次にこの溶液を冷却し、最初の量の3分の1まで蒸発し、次にろ過し、濃いオレンジ色の固形物を得た。次に、この固形物を高真空下で一晩さらに乾燥し、細かいオレンジ色の粉末 (8.5 g、67%) を得た。分離された生成物は、¹H NMR (CDCl₃) により > 95% 純であることを示した。

【実施例 6】

【0105】

[Ts - teth - DPEN Ru Cl]ワンボットの合成

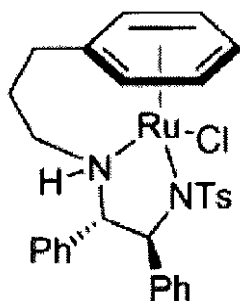
【化33】



【0106】

手順1．トルエン（20 mL）中で（R，R）-ジアミン（2.9 g、6 mmol）の攪拌懸濁液に50℃でHCl（0.75 mL、37%、9 mmol）を添加し、溶液を30分間攪拌した。次に得られた懸濁液を75℃まで加熱し、これにIPA（10 mL）中でH₂O中のRuCl₃（Ru中の含有量19.23%、1.62 mL、5 mmol）を1時間滴下した。次にこの溶液を75℃で一晩（16時間）攪拌した。次に、この溶液を0℃まで冷却し、トルエン（30 mL）を添加し、かつN，N-ジイソプロピルエチルアミン（4.35 mL、25 mmol）を攪拌しながら滴下した。次に、この溶液を室温まで温め、次に30分間、80℃まで加熱した。次にこの溶液を冷却し、DCM（50 mL）で希釈し、中性アルミナ（1 g / mmol）上でろ過し、および更なる量のDCM（2 × 20 mL）でパッドを洗浄した。ろ液を蒸発してDCM / トルエンを除去し、IPA（50 mL）を添加し、溶液を室温で1時間攪拌した。次に得られた懸濁液をろ過し、オレンジ色の固形物を得て、2時間、高真空下で乾燥した（2 g、63%）。この規模では発熱は発生しなかったが、大規模な場合、発熱する可能性があるので注意をするべきである。初期加熱段階後、粘度が高い沈殿物を形成し、そのため溶液の攪拌を行った。しかしトルエンおよびヒューニツヒ塩基の添加により、モノマー構造が進むにつれ、固体の再溶解をもたらした。分離した生成物は、¹H NMR（CDCl₃）により>95%純であることを示した。

【化34】



【0107】

手順2．トルエン（100 mL）中で（S，S）-ジアミン（14.5 g、30 mmol）の攪拌懸濁液に、窒素下、50℃で、HCl（3.75 mL、37%、45 mmol）を添加し、溶液を30分間攪拌した。次に得られた懸濁液を75℃まで加熱し、これにIPA（50 mL）中でH₂O中のRuCl₃（Ru中の含有量19.23%、8.1 mL、25 mmol）を1時間滴下した。次にこの溶液を75℃で一晩（16時間）攪拌した。次に、この溶液を0℃まで冷却し、DCM（100 mL）を添加し、およびN，N-ジイソプロピルエチルアミン（21.75 mL、125 mmol）を攪拌しながら滴下した。次に、この溶液を室温まで温め、次に2時間攪拌した。次にこの溶液を中性アルミナ

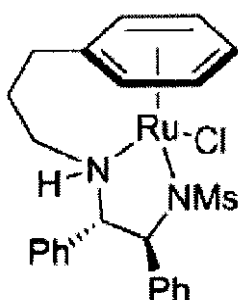
(1 g / mmol) 上でろ過し、および更なる量の 10 % IPA / DCM (2 × 50 mL) でパッドを洗浄した。ろ液を蒸発して DCM / トルエンを除去し、IPA (200 mL) を添加し、溶液を室温で 2 時間攪拌した。次に得られた懸濁液をろ過し、オレンジ色の固形物を得て、冷 IPA (30 mL) で洗浄し、高真空下で 2 時間乾燥した (12.3 g、77 %)。初期加熱段階後、粘度が高い沈殿物を形成し、そのため溶液の攪拌を行った。しかし DCM およびヒューニッヒ塩基の添加により、モノマー構造が進むにつれ、固体の再溶解をもたらした。粗分離生成物は、 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) により > 95 % 純であることを示した。更なる精製を DCM (100 mL) および IPA (100 mL) で溶解することにより行うことができ、続いて回転蒸発により DCM の除去を行うことができる。次に得られた懸濁液を前述同様ろ過し、固形物を乾燥し、純物質を得る。

【実施例 7】

【0108】

[Ms - teth - DPEN Ru Cl] ワンボットの合成

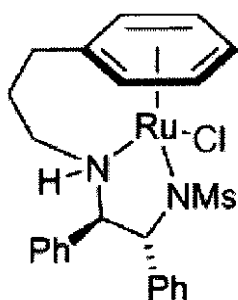
【化 35】



【0109】

手順 1.75、窒素下において、トルエン (20 mL) 中で (S, S) - ジアミン・HCl (2.67 g、6 mmol) の攪拌懸濁液に、IPA (10 mL) 中で H_2O 中の RuCl_3 (Ru 中の含有率 19.23 %, 1.62 mL、5 mmol) を 1 時間滴下した。次にこの溶液を 75 で一晩 (16 時間) 攪拌した。次に、この溶液を 0 まで冷却し、DCM (30 mL) を添加し、および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (4.35 mL、25 mmol) を攪拌しながら滴下した。次に、この溶液を室温まで温め、2 時間攪拌した。次にこの溶液を DCM (50 mL) で希釈し、中性アルミナ (1 g / mmol) 上でろ過し、および更なる量の DCM (2 × 20 mL) でパッドを洗浄した。ろ液を蒸発し、DCM / トルエンを除去し、IPA (50 mL) を添加し、溶液を室温で 1 時間攪拌した。次に得られた懸濁液をろ過し、オレンジ色の固形物を得て、2 時間、高真空下で乾燥した (1.8 g、64 %)。初期加熱段階後、Ts の例と比較して、粘度が高い沈殿物は認められなかった。分離した生成物は、 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) により > 95 % 純であることを示した。

【化 36】



【0110】

手順 2.75、窒素下において、トルエン (60 mL) 中で (R, R) - ジアミン・HCl (8.03 g、18 mmol) の攪拌懸濁液に、IPA (30 mL) 中で H_2O 中

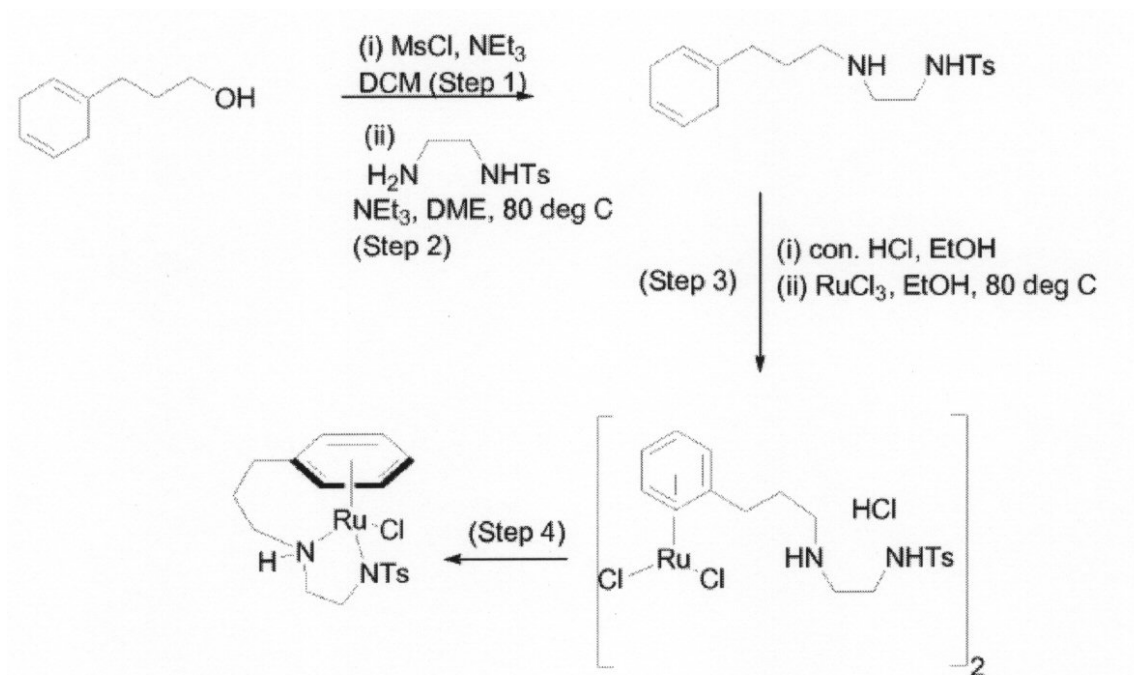
の RuCl_3 (Ru 中の含有率 19.23%, 4.86 mL、15 mmol) を 1 時間滴下した。次にこの溶液を 75 °で一晩 (16 時間) 攪拌した。次に、この溶液を 0 °まで冷却し、DCM (100 mL) を添加し、および N、N - ジイソプロピルエチルアミン (15.66 mL、90 mmol) を攪拌しながら滴下した。次に、この溶液を室温まで温め、2 時間攪拌した。次にこの溶液を中性アルミナ (1 g / mmol) 上でろ過し、および更なる量の 10% IPA / DCM (2 x 50 mL) でパッドを洗浄した。ろ液を蒸発し、DCM / トルエンを除去し、IPA (200 mL) を添加し、溶液を室温で 2 時間攪拌した。次に得られた懸濁液をろ過し、オレンジ色の固形物を得て、冷 IPA (30 mL) で洗浄し、高真空下で 2 時間乾燥した (5.0 g、60%)。初期加熱段階後、Ts の例と比較して、粘度が高い沈殿物が認められなかった。粗分離生成物は、 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) により > 95% 純であることを示した。更なる精製を DCM (100 mL) および IPA (100 mL) で溶解することにより行い、続いて回転蒸発により DCM の除去を行った。次に得られた懸濁液を前述同様ろ過し、固形物を乾燥し、純物質を得た。

【実施例 8】

【0111】

光化学不活性なテザー触媒の合成

【化 37】



リガンドの合成 (工程 1 および工程 2)

【0112】

25 mL の DCM 中で、3 - (1, 4 - シクロヘキサジエン - 1 - yl) - 1 - プロパノール (MW: 138.21; 1.21 g, 9.18 mmol) の攪拌溶液に、2.7 mL の NEt_3 (19.28 mmol) を添加し、0 °に冷却した。メタンスルホニルクロリドの溶液 (1.1 mL, 13.8 mmol) を、内部温度を 5 °に保持することにより、20 分間添加した。30 分後、反応混合液を室温まで温め、一晩攪拌した。この反応を、飽和 NaHCO_3 溶液でクエンチした。この反応を水、塩水で処理し、 Na_2SO_4 上で乾燥した。メシラート誘導体 (96% 収率) を分離し、次の工程に繰り越した。20 mL の 1, 2 - ジメトキシエタンおよび NEt_3 (2.7 mL, 19.43 mmol) 中でモノシレートエチレンジアミン (1.98 g, 9.25 mmol) の攪拌懸濁液に、60 °で、10 mL の DME 中のメシラート誘導体の溶液を 5 分間ゆっくり添加した。次にこの溶液を 80 °に加熱し、一晩攪拌した。この反応を飽和 NaHCO_3 溶液でクエンチした。この反応を水、塩水で処理し、 Na_2SO_4 上で乾燥した。望ましいリガンドを溶離剤 (EtOAc 中の R_f 値 0.1; UV @ 254 nm または塩基性 KMnO_4 で視覚化

される)としてEtOAcを用いて、カラムクロマトグラフィーにより分離した。リガンドの分離収率が1.0g(出発アルコールに基づき33%)であった。¹H NMR:(300 MHz、CDCl₃) 7.77-7.73(2H, m, ArH)、7.32-7.27(2H, m, ArH)、5.71(2H, br s、CH=CH)、5.34(2H、br s、=CH)、3.04-3.00(2H, m, CH₂NH)、2.82-2.73(2H, m, CH₂NH)、2.72-2.68(2H, m、-CH₂-C=または=CH-CH₂-CH=)、2.56-2.51(4H, m、-CH₂-C=または=CH-CH₂-CH=)、2.42(3H, s, CH₃)、1.95-1.90(2H, m、-NH-CH₂-)、1.53-1.48(2H, m、-CH₂-CH₂-CH₂) 二量体の合成(工程3)

【0113】

EtOH(15 mL)中でテザーエチレンジアミンリガンド(MW:334.17、0.270g、0.808 mmol)の攪拌溶液に、0 で濃縮HCl(0.12 mL、35%、1.212 mmol)を添加した。この溶液を30分間、60 で加熱した。この後、この溶液を75 まで加熱し、EtOH(15 mL)および水(0.5 mL)中でRuCl₃の溶液(0.110g、0.533 mmol)を20分間滴下した。次に、この溶液を75 で一晩攪拌した。次に、この溶液を冷却し、ヘキサン(60 mL)を激しく攪拌しながら添加し、ろ過した。次に得られた固形物をヘキサンで洗浄し、回収し、高真空下で乾燥し、暗褐色の固形物(0.006g)を得た。ろ液を濃縮し、オレンジ色の粉末(0.040g)を得た。これら両方の固形物を次の反応のために混合した。この分離生成物は、¹H NMRにより>95%純を示した。¹H NMR:(300 MHz、DMSO-d₆) 8.50(2H, br s, NH₂)、7.82(2H, br s, NH)、7.71-7.68(2H, m, ArH)、7.44-7.42(2H, m, ArH)、6.02(2H, br s, Ru-ArH)、5.79(3H, br s, Ru-ArH)、2.98(5または6H, br s, CH₂)、2.30(3H, s, CH₃)、1.92(2H, br s、-CH₂-)

モノマー(単体)の合成(工程4)

【0114】

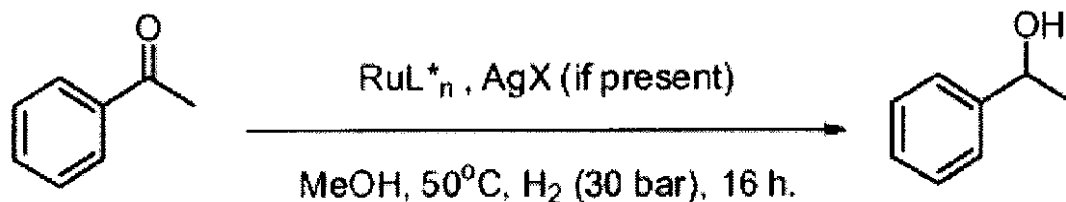
0 で、DCM(50 mL)中の二量体(MW:1081.80、0.238g、0.220 mmol)の攪拌溶液に、N、N-ジイソプロピルエチルアミン(3.0 mL、1.696 mmol)を添加し、この溶液を室温で2時間攪拌した。次に、この溶液をセライト上でろ過し、DCMを回転蒸発により除去した。EtOHを得られたペーストに添加し、3時間冷凍室で保存し、冷溶液をろ過し、オレンジ色の沈殿物を回収した。暗沈殿物を更なる量の冷EtOHで洗浄した。望ましいルテニウム錯体をEtOAc(EtOAc中のR_f値0.2; UV@254 nmまたはリンモリブデン酸で視覚化された)を用いて、カラムクロマトグラフィーにより分離した。¹H NMR(300 MHz、DMSO-d₆) 7.68(1H, br s, NH)、7.82-7.59(2H, d, ArH)、7.13(2H, d, ArH)、5.91(1H, m, Ru-ArH)、5.79-5.71(2H, m, Ru-ArH)、5.26-5.20(2H, m, Ru-ArH)、2.29(3H, s, CH₃)

【実施例9】

【0115】

テザー-Ts/MsDPENRuCl触媒および任意の添加剤を使用するアセトフェノンの水素化

【化 3 8】



【0116】

実験手順：Ru触媒（1.2 mg, 1.9×10^{-6} mol）および銀塩（ 3.8×10^{-6} mol）（現存するなら）を、ガラス反応管の中で秤量した。MeOH（3 mL）を添加し、続いてアセトフェノンを添加した。管をBiotage Endeavourの中に配置し、窒素、次に水素ガスで置換した。この反応を16時間、30バール（450 PSI） H_2 下で50℃まで加熱し、TLCおよびGCにより分析した。

水素化実験の結果に関して表1を参照。

【実施例10】

【0117】

[(R,R)-Ts-teth-DPEN Ru Cl]および[(S,S)-Ts-teth-DPEN Ru Cl]の使用によるアセトフェノンの水素化

【0118】

実験手順：Ru触媒（0.005 mol）をガラス反応管の中で秤量した。バイアルをBiotage Endeavourの中に配置し、窒素で置換した。アセトフェノンを添加し、続いてMeOHを添加した。この反応を水素ガスでパージし、加熱し、および加圧した。この反応を加熱し、16時間、 H_2 で加圧し、およびGCにより分析した。

[表2]

[(R,R)-Ts-teth-DPEN Ru Cl]の使用によるアセトフェノンの水素化の結果に関して表2を参照。

[表3]

[(S,S)-Ts-teth-DPEN Ru Cl]の使用によるアセトフェノンの水素化の結果に関して表3を参照。

【実施例11】

【0119】

アセトフェノンの水素化：MeOH中での比較実験

【0120】

実験手順：Ru触媒をガラス反応管の中で秤量した。バイアルをBiotage Endeavour中に配置し、窒素で置換した。アセトフェノンを添加し、続いてMeOHを添加した（全反応量：4 mL）。この反応を水素ガスでパージし、加熱し、および加圧した。この反応を加熱し、16時間、30バール（435 psi） H_2 下で加熱し、GCにより分析した。

[表4]

比較実験の結果に関して表4を参照。

【0121】

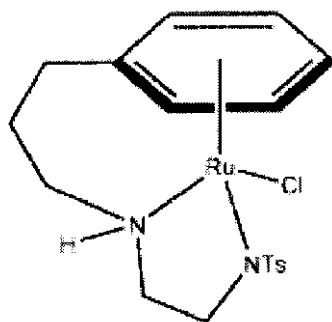
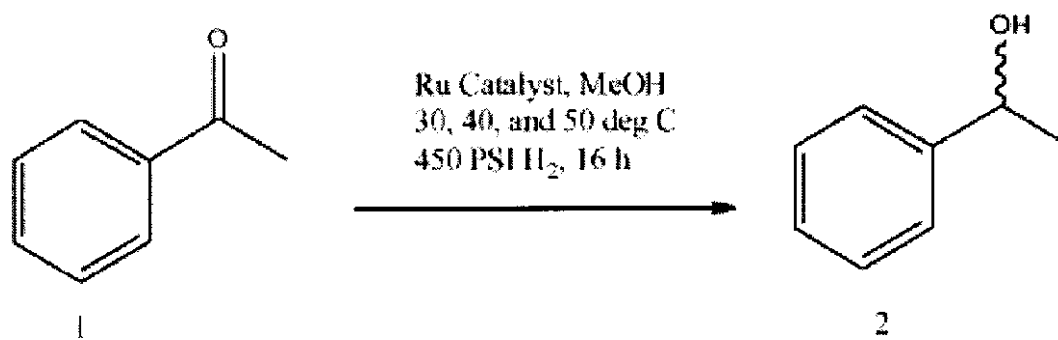
表に示されるように、触媒充填がS/C 1000/1まで減少した際、非テザー触媒は、テザー触媒より活性が低い。

【実施例12】

【0122】

テザーTsEn-Ru触媒の使用によるアセトフェノンの水素化

【化 3 9】

**A**

テザーTsEn-Ru触媒の使用によるアセトフェノンの水素化の結果に関して表5を参照。

【表 1】

表 1

例	触媒	基質／触媒	AgX (mol%)	転化率 (%) ^a	Ee (%) ^a
1	Ts-DPEN Teth RuCl	100/1	—	70	94
2	Ts-DPEN Teth RuCl	100/1	AgOTf (2) ^b	84	90
3	Ts-DPEN Teth RuCl	100/1	AgPF ₆ (2)	16	87
4	Ts-DPEN Teth RuCl	100/1	AgBF ₄ (2)	69	92
5	Ts-DPEN Teth RuCl	200/1	AgOTf (1)	80	94
6	Ts-DPEN Teth RuCl	400/1	AgOTf (0.5)	63	92
7	Ts-DPEN Teth RuCl	100/1	TfOH (2)	24	90
8	Ms-DPEN Teth RuCl	100/1	—	38	82
9	Ms-DPEN Teth RuCl	100/1	AgOTf (2)	94	92
10	Ms-DPEN Teth RuCl	100/1	AgPF ₆ (2)	41	92
11	Ms-DPEN Teth RuCl	100/1	AgBF ₄ (2)	25	84

^aGC により決定^b—OTf はトリメタンスルホン酸塩である。

【表 2】

表 2 : [(R, R)-Ts-teth-DPEN Ru Cl]を使用したアセトフェ
ノンの水素化

例	S/C	溶媒	スケール[S]	圧力	温度	時間	アルコール (%) ^a	ee (%) ^a
12	200/1	MeOH	1mmol [0.5M]	30bar	50℃	16h	>99%	95% (R)
13	250/1	MeOH	1mmol [0.4M]	30bar	50℃	16h	>99%	94.5% (R)
14	500/1	MeOH	2mmol [0.5M]	30bar	50℃	16h	67%	92.5% (R)
15	500/1	MeOH	2mmol [0.5M]	30bar	60℃	16h	>99%	94.5% (R)
16	500/1	MeOH	10mmol [1M]	15bar	60℃	24h	97%	91.5% (R)

^aGC (ChromPack CP-Chiralasil-Dex-CB

25m x 0.25mm x 0.25 μm. 10分間100℃、次に10℃/分で200℃まで、10psI He flow、注入器：200℃、検出器 (FID) : 210℃) で決定。

【表 3】

表 3. [(S, S)-Ts-teth-DPEN Ru Cl]を使用したアセトフェ
ノンの水素化

例	S/C	溶媒	スケール[S]	圧力	温度	時間	アルコール (%) ^a	ee (%) ^a
17	100/1	MeOH	2mmol [0.5M]	30bar	40℃	16h	100%	94% (S)
18	250/1	MeOH	2mmol [0.5M]	30bar	50℃	16h	100%	94% (S)
19	500/1	MeOH	2mmol [0.5M]	30bar	60℃	16h	100%	93.5% (S)
20	1000/1	MeOH	2mmol [0.5M]	30bar	60℃	16h	100%	93% (S)
21	2000/1	MeOH	4mmol [1M]	30bar	60℃	16h	49%	93% (S)

^aGC (ChromPack CP-Chiralasil-Dex-CB

25m x 0.25mm x 0.25μm. 10分間100℃、次に10℃/分で200℃まで、10psl He flow、注入器：200℃；検出器（FID）：210℃）で決定。

【表 4】

表 4：アセトフェノンの水素化：MeOHにおける比較実験

例	S/C	溶媒	スケール [S]	圧 力	温 度	時 間	アルコール (%) ^a	ee (%) ^a
22	100/1	[(S, S)]Ts-teth-DPEN Ru Cl]	2mmol [0.5M]	30 bar	40 °C	16 h	>99%	94%(S)
22 (比 較)	100/1	[(S, S)]-TsDPEN Ru(p-cym)Cl]	2mmol [0.5M]	30 bar	40 °C	16 h	>99%	92%(S)
23	500/1	[(S, S)]Ts-teth-DPEN Ru Cl]	2mmol [0.5M]	30 bar	60 °C	16 h	>99%	93.5%(S)
23 (比 較)	500/1	[(S, S)]-TsDPEN Ru (p-cym)Cl]	2mmol [0.5M]	30 bar	60 °C	16 h	>99%	93.5%(S)
24	1000/1	[(S, S)]Ts-teth-DPEN Ru Cl]	2mmol [0.5M]	30 bar	60 °C	16 h	>99%	94%(S)
24 (比 較)	1000/1	[(S, S)]-TsDPEN Ru (p-cym)Cl]	2mmol [0.5M]	30 bar	60 °C	16 h	77%	93%(S)

^aGC (ChromPack CP-Chiralasil-Dex-CB 25mx0.

25mmx0.25μm. 10分間100℃、次に10℃/分で200℃まで、1

0psi He flow、注入器：200℃；検出器(FID)：210℃)で決

定。

【表 5】

表 5：Ru 触媒 A^aを使用したアセトフェノンの水素化

例	触媒	S/C (モル比)	温度 (°C)	転化率, to 2 (%)
25	[Ts-teth-EN Ru Cl]	1 0 0	3 0	1 0 0
26	[Ts-teth-EN Ru Cl]	2 5 0	4 0	1 0 0
27	[Ts-teth-EN Ru Cl]	1 0 0 0	5 0	5 0

^a 反応条件：エンデバー触媒スクリーニングシステム；触媒, 1 (3.0 mmol),

MeOH (1.0 ml/mmole), 31 bar H₂, 16 h

^b GCによる分析 (カラム：CP-SII 5CB, 30m, 0.25mm, 1 μm)

【誤訳訂正 2】

【訂正対象書類名】特許請求の範囲

【訂正対象項目名】全文

【訂正方法】変更

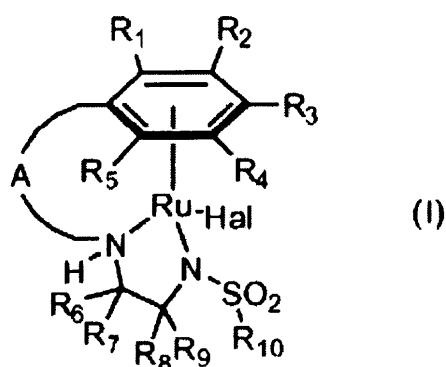
【訂正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

炭素 - ヘテロ原子の二重結合を含んでなる基質を水素化する方法であって、
水素化触媒の存在下で、前記基質を水素ガスと反応させる工程を含んでなるものであり

、
前記水素化触媒が、化学式 (I) で表される錯体である、方法。



〔前記式 (I) において、

R₁、R₂、R₃、R₄ および R₅ は、水素、随意に置換された直鎖、分枝状または環状 C₁₋₁₀ アルキル、随意に置換された直鎖、分枝状または環状 C₁₋₁₀ アルコキシ、随意に置換された C₆₋₁₀ アリール、随意に置換された C₆₋₁₀ アリールオキシおよび -CF₃ からなる群からそれぞれ別々に選択されてなるものであり、前記置換基が、1 以上のメチル、メチルオキシ、-OH、-CN、および -CF₃ からなる群から選択さ

れてなり、

R_1 および R_2 、 R_2 および R_3 、 R_3 および R_4 、または R_4 および R_5 は共に、6 ~ 10 の炭素原子から構成された芳香環を形成し、前記芳香環が、1 以上のメチル、メチルオキシ、-OH、-CN および -CF₃ で随意に置換されてなるものであり、

R_6 、 R_7 、 R_8 および R_9 は、水素、随意に置換された直鎖、分枝状または環状 C_{1-10} アルキル、随意に置換された直鎖、分枝状または環状 C_{1-10} アルコキシ、随意に置換された C_{6-10} アリール および 随意に置換された C_{6-10} アリールオキシ からなる群からそれぞれ別々に選択されてなるものであり、前記置換基が、1 以上のメチル、メチルオキシ、-OH、-CN および -CF₃ からなる群から選択されてなるものであるか、または

前記炭素原子と共に結合される R_6 および R_7 および / または 前記炭素原子と共に結合される R_8 および R_9 は、随意に置換され、随意に酸素で中断された C_{3-10} シクロアルキレンを形成し、前記置換基は、1 以上のメチル、メチルオキシ、-OH、-CN および -CF₃ からなる群から選択されるか、または

R_6 および R_7 の 1 つ および R_8 および R_9 の 1 つ は共に、随意に置換され、随意に酸素で中断された C_{5-10} シクロアルキレンを形成し、前記置換基は、1 以上のメチル、メチルオキシ、-OH、-CN および -CF₃ からなる群からそれぞれ別々に選択されてなるものであり、

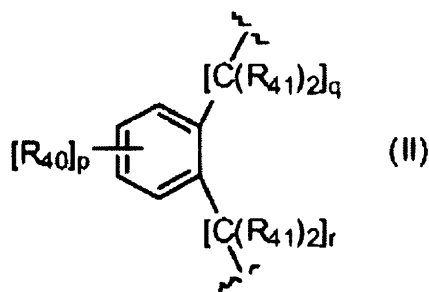
R_{10} は、随意に置換された直鎖、分枝状または環状 C_{1-10} アルキル、随意に置換された C_{6-10} アリール または $-NR_{11}R_{12}$ であり、前記置換基は、1 以上の直鎖または分枝状 C_{1-10} アルキル、直鎖または分枝状 C_{1-10} アルコキシ、-Hal、-OH、-CN、-NH₂、-COOH、-COOCH₃、-CONH₂ および -CF₃ からなる群から選択されてなるものであり、ただし、 R_{10} はトリル基ではなく、

R_{11} および R_{12} は、水素 および 随意に置換された直鎖、分枝状または環状 C_{1-10} アルキル からなる群からそれぞれ別々に選択されてなるものであり、前記置換基は、1 以上の-OH、-CN、-NH₂、-COOH、-COOCH₃、-CONH₂ および -CF₃ からなる群から選択されてなるものであるか、または

窒素原子と共に結合される R_{11} および R_{12} は、随意に置換された C_{2-10} シクロアルキル - アミノ基を形成してなるものであり、前記置換基は、1 以上の-OH、-CN、-NH₂、-COOH、-COOCH₃、-CONH₂ および -CF₃ からなる群から選択されてなるものであり、

A は、随意に置換された直鎖または分枝鎖 C_{2-5} アルキル であり、前記置換基は、1 以上のメチル および メチルオキシ からなる群から選択されるものであるか、または

A は、下記化学式 (II) の基であり、



前記式 (II) において、

p は 1、2、3 または 4 から選択された整数である、

R_{40} は、メチル、メチルオキシ、-OH、-CN または -CF₃ からなる群からそれぞれ別々に選択されてなるものであり、

q および r は、0、1、2 または 3 から選択された別々の整数であり、 $q + r = 1、2$ または 3 であり、

R_{41} は、水素、メチル、メチルオキシ、-OH、-CN、および -CF₃ からなる群

からそれぞれ別々に選択されるものであり、および H a l は、ハロゲンである。]

【請求項 2】

前記式 (I) において、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 および R_5 が、水素、直鎖 C_{1-10} アルキルおよび分枝鎖 C_{1-10} アルキルからなる群からそれぞれ別々に選択されてなる、請求項 1 に記載された方法。

【請求項 3】

前記式 (I) において、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 および R_5 が、水素、メチル、エチル、 n -プロピル、 i -プロピル、 n -ブチル、 i -ブチル、 s -ブチル、および t -ブチルからなる群からそれぞれ別々に選択されてなる、請求項 2 に記載された方法。

【請求項 4】

前記式 (I) において、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 および R_5 は、それぞれ水素である、請求項 3 に記載された方法。

【請求項 5】

前記式 (I) において、 R_6 、 R_7 、 R_8 および R_9 が、水素および随意に置換された C_{6-10} アリールからなる群からそれぞれ別々に選択されてなる、請求項 1 に記載された方法。

【請求項 6】

前記式 (I) において、 R_6 、 R_7 、 R_8 および R_9 が、水素およびフェニルからなる群からそれぞれ別々に選択されてなる、請求項 5 に記載された方法。

【請求項 7】

前記式 (I) において、 R_6 および R_7 の一方はフェニルであり、および R_6 および R_7 の他方は水素である、請求項 1 に記載された方法。

【請求項 8】

前記式 (I) において、 R_8 および R_9 の一方はフェニルであり、および R_8 および R_9 の他方が水素である、請求項 1 に記載された方法。

【請求項 9】

前記式 (I) において、 R_6 、 R_7 、 R_8 および R_9 が、水素である、請求項 1 に記載された方法。

【請求項 10】

前記式 (I) において、 R_{10} が、随意に置換された直鎖、分枝状または環状 C_{1-10} アルキル、または随意に置換された C_{6-10} アリールであり、前記置換基は、1 以上の 直鎖または分枝状 C_{1-10} アルキル、直鎖または分枝状 C_{1-10} アルコキシ、- H a l および - C F₃ からなる群から選択される、請求項 1 に記載された方法。

【請求項 11】

前記式 (I) において、 R_{10} が、直鎖または分枝鎖 C_{1-10} アルキルまたは 1 以上の直鎖または分枝鎖 C_{1-10} アルキル基で随意に置換された C_{6-10} アリールである、請求項 1 に記載された方法。

【請求項 12】

前記式 (I) において、 R_{10} が、メチル、 p -メトキシフェニル、 p -クロロフェニル、トリフルオロメチル、3, 5-ジメチルフェニル、2, 4, 6-トリメチルフェニル、2, 4, 6-トリソプロピルフェニル、4-*tert*-ブチルフェニル、ペンタメチルフェニルまたは 2-ナフチル基である、請求項 1 に記載された方法。

【請求項 13】

前記式 (I) において、A が、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ または $-(CH_2)_5-$ である、請求項 1 に記載された方法。

【請求項 14】

前記式 (I) において、H a l が、塩素、臭素またはヨウ素である、請求項 1 に記載された方法。

【請求項 15】

水素化される前記基質が、カルボニルまたはイミニルであってなる、請求項 1 ~ 14 の

何れか一項に記載された方法。

【請求項 16】

反応が溶媒中で行われる、請求項 1 ~ 15 の何れか一項に記載された方法。

【請求項 17】

前記溶媒が、アルコールを含んでなる、請求項 16 に記載された方法。

【請求項 18】

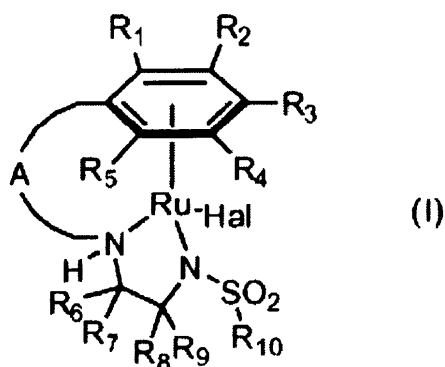
反応が銀塩の存在下で行われる、請求項 1 ~ 17 の何れか一項に記載された方法。

【請求項 19】

反応がフッ素化スルホン酸、望ましくはトリフルオロメタンスルホン酸の存在下で行われる、請求項 1 ~ 17 の何れか一項に記載された方法。

【請求項 20】

式 (I)



〔前記式 (I) において、

R₁、R₂、R₃、R₄ および R₅ は、水素、随意に置換された直鎖、分枝状または環状 C₁ - ₁₀ アルキル、随意に置換された直鎖、分枝状または環状 C₁ - ₁₀ アルコキシ、随意に置換された C₆ - ₁₀ アリール、随意に置換された C₆ - ₁₀ アリールオキシおよび - CF₃ からなる群からそれぞれ別々に選択されてなるものであり、前記置換基が、1 以上のメチル、メチルオキシ、- OH、- CN、および - CF₃ からなる群から選択されてなり、

R₁ および R₂、R₂ および R₃、R₃ および R₄、または R₄ および R₅ は共に、6 ~ 10 の炭素原子から構成された芳香環を形成し、前記芳香環が、1 以上のメチル、メチルオキシ、- OH、- CN および - CF₃ で随意に置換されてなるものであり、

R₆、R₇、R₈ および R₉ は、水素、随意に置換された直鎖、分枝状または環状 C₁ - ₁₀ アルキル、随意に置換された直鎖、分枝状または環状 C₁ - ₁₀ アルコキシ、随意に置換された C₆ - ₁₀ アリールおよび随意に置換された C₆ - ₁₀ アリールオキシからなる群からそれぞれ別々に選択されてなるものであり、前記置換基が、1 以上のメチル、メチルオキシ、- OH、- CN および - CF₃ からなる群から選択されてなるものであるか、または

前記炭素原子と共に結合される R₆ および R₇ および / または前記炭素原子と共に結合される R₈ および R₉ は、随意に置換され、随意に酸素で中断された C₃ - ₁₀ シクロアルキレンを形成し、前記置換基は、1 以上のメチル、メチルオキシ、- OH、- CN および - CF₃ からなる群から選択されるか、または

R₆ および R₇ の 1 つおよび R₈ および R₉ の 1 つは共に、随意に置換され、随意に酸素で中断された C₅ - ₁₀ シクロアルキレンを形成し、前記置換基は、1 以上のメチル、メチルオキシ、- OH、- CN および - CF₃ からなる群からそれぞれ別々に選択されてなるものであり、

R₁₀ は、随意に置換された直鎖、分枝状または環状 C₁ - ₁₀ アルキル、随意に置換された C₆ - ₁₀ アリールまたは - NR₁₁R₁₂ であり、前記置換基は、1 以上の直鎖または分枝状 C₁ - ₁₀ アルキル、直鎖または分枝状 C₁ - ₁₀ アルコキシ、- Hal、

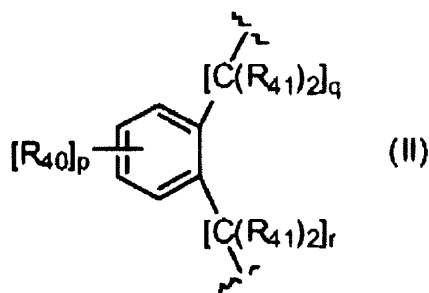
-OH、-CN、-NH₂、-COOH、-COOCH₃、-CONH₂ および -CF₃ からなる群から選択されてなるものであり、ただし、R₁₀ はトリル基ではなく、

R₁₁ および R₁₂ は、水素および随意に置換された直鎖、分枝状または環状 C₁₋₁₀ アルキルからなる群からそれぞれ別々に選択されてなるものであり、前記置換基は、1 以上の -OH、-CN、-NH₂、-COOH、-COOCH₃、-CONH₂ および -CF₃ からなる群から選択されてなるものであるか、または

窒素原子と共に結合される R₁₁ および R₁₂ は、随意に置換された C₂₋₁₀ シクロアルキル-アミノ基を形成してなるものであり、前記置換基は、1 以上の -OH、-CN、-NH₂、-COOH、-COOCH₃、-CONH₂ および -CF₃ からなる群から選択されてなるものであり、

A は、随意に置換された直鎖または分枝鎖 C₂₋₅ アルキルであり、前記置換基は、1 以上のメチルおよびメチルオキシからなる群から選択されるものであるか、または

A は、下記化学式 (II) の基であり、



前記式 (II) において、

p は 1、2、3 または 4 から選択された整数である、

R₄₀ は、メチル、メチルオキシ、-OH、-CN または -CF₃ からなる群からそれぞれ別々に選択されてなるものであり、

q および r は、0、1、2 または 3 から選択された別々の整数であり、q + r = 1、2 または 3 であり、

R₄₁ は、水素、メチル、メチルオキシ、-OH、-CN、および -CF₃ からなる群からそれぞれ別々に選択されるものであり、および H a 1 は、ハロゲンである。]

で表される錯体。