

【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 17 年 11 月 4 日 (2005.11.4)

【公開番号】特開 2003-81898 (P2003-81898A)

【公開日】平成 15 年 3 月 19 日 (2003.3.19)

【出願番号】特願 2002-257373 (P2002-257373)

【国際特許分類第 7 版】

C 07 C 41/26

C 07 C 43/13

C 07 C 43/178

C 07 C 43/196

// C 07 B 53/00

C 07 B 61/00

C 07 M 7:00

【F I】

C 07 C 41/26

C 07 C 43/13 B

C 07 C 43/178 B

C 07 C 43/196

C 07 B 53/00 B

C 07 B 61/00 3 0 0

C 07 M 7:00

【手続補正書】

【提出日】平成 17 年 8 月 23 日 (2005.8.23)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

少なくとも一つのステレオジェニックな炭素原子の近隣にある、少なくとも一つの塩基性窒素原子を有する、可溶性であるか、または固定化されたキラルな芳香族窒素塩基の存在下で、白金触媒を用いて、有機 - ケト化合物を不均一に、かつエナンチオ区別的に水素化する方法であって、ラセミ - ケトエーテルを、光学活性を有する - ヒドロキシエーテルへと水素化することの特徴とする方法。

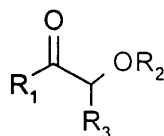
【請求項 2】

ラセミ - ケトエーテルが、5 ~ 50 個の炭素原子を有し、非置換であるか、または水素化条件下で安定である一つもしくはそれ以上の基で置換された、飽和もしくは不飽和の開鎖もしくは環状化合物であり、該炭素鎖が、場合により、- O -、= N - および - N R - ならびに / または - C ( O ) -、- C ( N R ) -、- C ( O ) - O -、- C ( O ) - N R - [ 式中、R は、H、C<sub>1</sub> ~ C<sub>8</sub> アルキル、C<sub>5</sub> もしくは C<sub>6</sub> シクロアルキルまたは C<sub>6</sub> ~ C<sub>10</sub> アリールである ] の群からのヘテロ原子で中断されていてよいことを特徴とする、請求項 1 記載の方法。

【請求項 3】

- ケトエーテルが、式 ( I ) :

## 【化 1】



(I)

〔式中、 $\text{R}_1$ 、 $\text{R}_2$ および $\text{R}_3$ は、それぞれ、独立して、一価の、1～12個の炭素原子を有する飽和または不飽和脂肪族基；3～8個の炭素原子を有する飽和または不飽和脂環式基；3～8個の環員、ならびにO、NおよびNRの群からの1または2個のヘテロ原子を有する飽和もしくは不飽和複素脂環式基；4～12個の炭素原子を有する飽和または不飽和脂環式-脂肪族基；3～12個の炭素原子、ならびにO、NおよびNRの群からの1または2個のヘテロ原子を有する飽和もしくは不飽和複素脂環式-脂肪族基；6～10個の炭素原子を有する芳香族基；4～9個の炭素原子、ならびにOおよびNの群からの1または2個のヘテロ原子を有する複素芳香族基；7～12個の炭素原子を有する芳香族-脂肪族基；あるいは5～11個の炭素原子、ならびにOおよびNの群からの1または2個のヘテロ原子を有する複素芳香族-脂肪族基（ここで、Rは、H、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_8$ アルキル、好ましくは $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル、 $\text{C}_5$ もしくは $\text{C}_6$ シクロアルキルまたは $\text{C}_6 \sim \text{C}_{10}$ アリール、たとえばフェニルもしくはナフチル、フェニルもしくはフェニルエチルである）であるか；あるいは

$\text{R}_1$ および $\text{R}_2$ は一緒になって、または $\text{R}_1$ および $\text{R}_3$ は一緒になって、直接結合、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキレン、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ シクロアルキル-1,2-エン、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ シクロアルキル- $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキレン、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_7$ ヘテロシクロアルキル-1,2-エンまたは $\text{C}_2 \sim \text{C}_7$ ヘテロシクロアルキル- $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキレン（OおよびNの群からの1または2個のヘテロ原子を有する）、 $\text{C}_6 \sim \text{C}_{10}$ アリール- $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキレン、 $\text{C}_5 \sim \text{C}_9$ ヘテロアリール- $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキレン（OおよびNの群からの1または2個のヘテロ原子を有する）；あるいはそれぞれ、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ シクロアルキル-1,2-エン、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_7$ ヘテロシクロアルキル-1,2-エン（OおよびNの群からの1または2個のヘテロ原子を有する）、 $\text{C}_6 \sim \text{C}_{10}$ アリール-1,2-エンもしくは $\text{C}_5 \sim \text{C}_9$ ヘテロアリール-1,2-エン（OおよびNの群からの1または2個のヘテロ原子を有する）と縮合した、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_{10}$ アルキレン、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ シクロアルキレンもしくは $\text{C}_2 \sim \text{C}_7$ ヘテロシクロアルキレン（OおよびNの群からの1または2個のヘテロ原子を有する）を形成し； $\text{R}_3$ および $\text{R}_2$ は、それぞれ、上記に定義されたとおりであり；

$\text{R}_2$ および $\text{R}_3$ は、一緒になって、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキレン、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_8$ アルキリデン、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ シクロアルキリデン、ベンジリデン、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ シクロアルキル-1,2-エン、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ シクロアルキル- $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキレン、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_7$ ヘテロシクロアルキル-1,2-エンまたは $\text{C}_2 \sim \text{C}_7$ ヘテロシクロアルキル- $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキレン（OおよびNの群からの1または2個のヘテロ原子を有する）、 $\text{C}_6 \sim \text{C}_{10}$ アリール- $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキレン、 $\text{C}_5 \sim \text{C}_9$ ヘテロアリール- $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキレン（OおよびNの群からの1または2個のヘテロ原子を有する）、あるいはそれぞれ、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ シクロアルキル-1,2-エン、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_7$ ヘテロシクロアルキル-1,2-エン（OおよびNの群からの1または2個のヘテロ原子を有する）、 $\text{C}_6 \sim \text{C}_{10}$ アリール-1,2-エンもしくは $\text{C}_5 \sim \text{C}_9$ ヘテロアリール-1,2-エン（OおよびNの群からの1または2個のヘテロ原子を有する）と縮合した、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_{10}$ アルキレン、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ シクロアルキレンもしくは $\text{C}_2 \sim \text{C}_7$ ヘテロシクロアルキレン（OおよびNの群からの1または2個のヘテロ原子を有する）であり； $\text{R}_1$ は、上記に定義されたとおりであり；そして

$\text{R}_1$ 、 $\text{R}_2$ および $\text{R}_3$ は、それぞれ、非置換であるか、あるいは $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_4$ アルケニル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルコキシ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ ハロアルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ ヒドロキシアルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルコキシ-メチルもしくは-エチル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ ハロアルコキシ、シクロヘキシル、シクロヘキシルオキシ、シクロヘキシルメチル、シクロヘキシルメチルオキシ、フェニル、フェニルオキシ、ベンジル、ベンジルオキシ、フェニルエチル、フェニルエ

チルオキシ、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-OR_4$ 、 $-OC(O)R_4$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR_4$ 、 $-NR_4R_5$ 、 $-NH-C(O)-R_4$ 、 $-NR_4-C(O)-R_4$ 、 $-CO_2R_4$ 、 $-CO_2-NH_2$ 、 $-CO_2-NHR_4$ 、 $-CO_2-NR_4R_5$ （ここで、 $R_4$ および $R_5$ は、それぞれ、独立して、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、シクロヘキシル、シクロヘキシルメチル、フェニルまたはベンジルである）の群から選ばれる、一つまたはそれ以上の、同一であるか、もしくは異なる基で置換されている]

で示されることを特徴とする、請求項 1 記載の方法。

【請求項 4】

触媒を、 $\beta$ -ケトエーテルに対して 0.01 ~ 10 重量%の量で用いることを特徴とする、請求項 1 記載の方法。

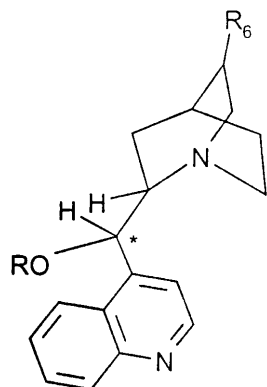
【請求項 5】

キラルな窒素塩基が、シンコナルカロイド、またはその誘導体であることを特徴とする、請求項 1 記載の方法。

【請求項 6】

キラルな窒素塩基が、式 III:

【化 2】



(III)

〔式中、 $R$ は、 $H$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルキル- $C(O)-$ 、 $C_1 \sim C_4$ ヒドロキシアルキル- $C(O)-$ 、フェニル- $C(O)-$ またはベンジル- $C(O)-$ であり、 $R_6$ は、 $H$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ヒドロキシアルキルまたは $C_2 \sim C_4$ アルケニルであり、記号\*は、立体中心の $R$ -または $S$ -形を表す〕

で示される化合物であることを特徴とする、請求項 5 記載の方法。

【請求項 7】

窒素塩基を、白金触媒に対して 0.1 ~ 1,000 重量%の量で用いることを特徴とする、請求項 1 記載の方法。

【請求項 8】

少なくとも 1 種類の、固体であって、反応混合物に不溶性である強塩基がさらに存在することを特徴とする、請求項 1 記載の方法。

【請求項 9】

塩基が、アルカリ金属水酸化物、あるいは場合により架橋結合された、水酸化アンモニウムの基を有する単独もしくは共重合体、または水酸化アンモニウムの基で改質された無機担体であることを特徴とする、請求項 8 記載の方法。

【請求項 10】

塩基の量が、 $\beta$ -ケトエーテルに対して 1 ~ 100 重量%であることを特徴とする、請求項 8 記載の方法。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】発明の詳細な説明

【補正方法】変更

【補正の内容】

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

## 【産業上の利用分野】

本発明は、キラルな芳香族窒素塩基、および場合により強塩基の存在下で、白金触媒を用いて、ラセミ - ケトエーテルを、不均一に、非対称的に水素化して、鏡像異性体の - ヒドロキシエーテルを得る方法に関する。

## 【0002】

## 【従来の技術】

光学活性を有する - ヒドロキシエーテルは、三環式 - ラクタム系抗生物質〔Matsumoto, T. et al., THL 40 (1999) 5043〕（非特許文献1参照）、および天然化合物〔Murata, K. et al., Org. Lett., 1 (1999) 1119〕（非特許文献2参照）、活性薬剤成分および殺虫剤を製造するための有用な中間体である。1979年には、早くも、Y. Oritoらが、日本化学会誌、1979年第8号1,118~1,120ページ（非特許文献3参照）に、光学活性を有する - ヒドロキシカルボン酸エステルは、シンコナルカロイドの存在下で、白金金属触媒を用いて - ケトカルボン酸エステルを水素化することによって、十分な光学的収率で得られることを開示している。この水素化における溶媒その他の反応条件の影響は、H.U. Blaserらが、J. of Mol. Cat., 68 (1991)の215~222ページ（非特許文献4参照）に記載している。以後の研究〔Catalysis Today, 37 (1997)、441~461ページ（非特許文献5参照）のH.U. Blaserらを参照されたい〕は、この接触水素化系が、高い基質特異性を有することを示している。 - ケトカルボン酸エステル（光学的収率であるe.e.は、95%に達する）に代えて - ジケトンを用いてさえ、光学的収率が顕著に低下する（e.e.は、38~50%にすぎない；J. Chem. Soc., Chem. Comm., 1993、1,053~1,054ページ（非特許文献6参照）のW.A.H. Vermeerら、およびJ. Chem. Soc., Chem. Comm., 1998、1,053ページ（非特許文献7参照）のM. Studerらを参照されたい）。メトキシアセトンのような非置換メチル - ケトエーテルを用いた場合には、この効果は、はるかに傑出し、約12%のe.e.という光学的収率が得られるにすぎない〔Heterogeneous Catalysts and Fine Chemicals, Elsevier Science Publishers B.V., Amsterdam, 1998, pp.153-163中のH.U. Blaserら〕（非特許文献8参照）。WO 01/00545（特許文献1参照）は、対照的に、この水素化で、 - ケトアセタールは、優れた化学的および光学的収率をもたらすことを開示している。

## 【0003】

## 【非特許文献1】

マツモト（Matsumoto）ほか、「テトラヘドロンのレターズ（Tetrahedron Letters）」、（イギリス国）、1999年、第40巻、p. 5043

## 【非特許文献2】

ムラタ（Murata）ほか、「オーガニック・レターズ（Organic Letters）」、（米国）、1999年、第1巻、p. 1119

## 【非特許文献3】

オリト（Orito）ほか、「日本化学会誌」、日本化学会、1979年、第8号、p. 1118 - 1120

## 【非特許文献4】

エイチ・ユー・ブレーザー（H.U. Blaser）ほか、「ジャーナル・オブ・モレキュラー・カタリシス（Journal of Molecular Catalysis）」、（スイス国）、1991年、第68巻、p. 215 - 222

## 【非特許文献5】

エイチ・ユー・ブレーザー（H.U. Blaser）ほか、「カタリシス・トゥデイ（Catalysis Today）」、（オランダ国）、1997年、第37巻、p. 441 - 461

## 【非特許文献6】

ダブリュ・エー・エッチ・ヴェルマー（W.A.H. Vermeer）ほか、「ジャーナル・オブ・ケミカル・ソサイエティ・ケミカル・コミュニケーション（Journal of Chemical Society, Chemical Communications）」、（イギリス国）、1998年、第1巻、p. 1111

l Society, Chemical Communications)」、(イギリス国)、1993年、p. 1053 - 1054

【非特許文献7】

エム・スチューダー(M. Studer)ほか、「ジャーナル・オブ・ケミカル・ソサイエティ・ケミカル・コミュニケーション(Journal of Chemical Society, Chemical Communications)」、(イギリス国)、1998年、p. 1053

【非特許文献8】

エイチ・ユー・ブレーザー(H.U. Blaser)ほか、「ヘテロジーニヤス・カタリスト・アンド・ファイン・ケミカルズ(Heterogeneous Catalysts and Fine Chemicals)」、(オランダ国)、エルセビエール・サイエンス・パブリッシャーズ・ビー・ヴィ(Elsevier Science Publishers B.V.)、1998年、p. 153 - 163

【特許文献1】

国際公開第01/99545号パンフレット

【0004】

【発明が解決しようとする課題】

キラルな窒素塩基の存在下で白金触媒を用いた不均一水素化によって、プロキラルな - ケトエーテルから、置換された鏡像異性体の - ヒドロキシエーテルを標的として製造することは、これまでに記載されていない。意外にも、この種の水素化は、一方のジアステレオ異性体のみを実質的な完了まで選択的に水素化し、そのため、特に反応物と付加物とが、その異なる物理的特性に起因して容易に分離され得るために、非常に高い化学的および光学的収率が達成可能であることが見出された。

【0005】

- ケトエーテルは、可溶性強塩基を用いて、ラセミ化できることが公知である。可溶性塩基は、反応を促進するものの、完全にラセミ化された生成物をもたらす。意外にも、望みのジアステレオ異性体の収率は、強い不均一な塩基を反応混合物に加えたときに、大幅に上昇することが見出された。水素化の際に、望ましくないジアステレオ異性体が、ラセミ化され、望ましいジアステレオ異性体は、形成かつ水素化される。このようにして、化学的収率は、90%強およびそれ以上まで大幅に上昇させることができる。

【0006】

【課題を解決するための手段】

したがって、本発明は、少なくとも一つのステレオジェニックな炭素原子の近隣にある、少なくとも一つの塩基性窒素原子を有する、可溶性であるか、または固定化されたキラルな芳香族窒素塩基の存在下で、白金触媒を用いて、有機 - ケト化合物を不均一に、かつエナンチオ区別的に水素化する方法であって、ラセミ - ケトエーテルを、光学活性を有する - ヒドロキシエーテルへと水素化することを特徴とする方法を提供する。

【0007】

ステレオジェニックな炭素原子の近隣にあるということは、窒素原子が、このステレオジェニックな炭素原子に結合されておらず、その代わりに、この塩基性窒素原子が、少なくとも一つのステレオジェニックな炭素原子に対して の、より好ましくは の位置にあることを意味する。

【0008】

ラセミ - ケトエーテルは、好ましくは5~50個、より好ましくは5~30個の炭素原子を有し、非置換であるか、または水素化条件下で安定である一つもしくはそれ以上の基で置換された、飽和もしくは不飽和の開鎖もしくは環状化合物であってよい。この炭素鎖は、ヘテロ原子、好ましくは - O - 、 = N - および - NR - ならびに / または - C (O) - 、 - C (NR ) - 、 - C (O) - O - 、 - C (O) - NR - [式中、R は、H、C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>アルキル、C<sub>5</sub>もしくはC<sub>6</sub>シクロアルキルまたはC<sub>6</sub>~C<sub>10</sub>アリール、たとえばフェニルもしくはナフチル、またはフェニルメチルもしくはフェニルエチルである]の群からのそれで中断されていてよい。

【0009】

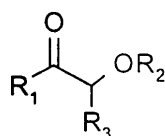
有用な不活性置換基の例は、アルキル、アルケニル、アルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシアリル、アルコシアリル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルコキシ、シクロアルキルアルキル、シクロアルキルアルコキシ、アリール、アリールオキシ、アラリル、アラリコキシ、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-OR_4$ 、 $-OC(O)R_4$ 、 $-NH-C(O)-R_4$ 、 $-NR_4-C(O)-R_4$ 、 $-CO_2R_4$ 、 $-CO_2-NH_2$ 、 $-CO_2-NHR_4$ 、および $-CO_2-NR_4R_5$  [ $R_4$ および $R_5$ は、それぞれ、独立して、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、シクロヘキシル、シクロヘキシルメチル、フェニルまたはベンジルである]を包含する。

【0010】

- ケトエーテルは、好ましくは、式 (I) :

【0011】

【化3】



(I)

【0012】

[式中、 $R_1$ 、 $R_2$ および $R_3$ は、それぞれ、独立して、一価の、1~12個の炭素原子を有する飽和または不飽和脂肪族基；3~8個の炭素原子を有する飽和または不飽和脂環式基；3~8個の環員、ならびにO、NおよびNRの群からの1または2個のヘテロ原子を有する飽和もしくは不飽和複素脂環式基；4~12個の炭素原子を有する飽和または不飽和脂環式-脂肪族基；3~12個の炭素原子、ならびにO、NおよびNRの群からの1または2個のヘテロ原子を有する飽和もしくは不飽和複素脂環式-脂肪族基；6~10個の炭素原子を有する芳香族基；4~9個の炭素原子、ならびにOおよびNの群からの1または2個のヘテロ原子を有する複素芳香族基；7~12個の炭素原子を有する芳香族-脂肪族基；あるいは5~11個の炭素原子、ならびにOおよびNの群からの1または2個のヘテロ原子を有する複素芳香族-脂肪族基（ここで、Rは、H、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、好ましくは $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_5$ もしくは $C_6$ シクロアルキルまたは $C_6 \sim C_{10}$ アリール、たとえばフェニルもしくはナフチル、フェニルもしくはフェニルエチルである）であるか；あるいは

【0013】

$R_1$ および $R_2$ は一緒になって、または $R_1$ および $R_3$ は一緒になって、直接結合、 $C_1 \sim C_6$ アルキレン、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル-1,2-エン、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル- $C_1 \sim C_4$ アルキレン、 $C_2 \sim C_7$ ヘテロシクロアルキル-1,2-エンまたは $C_2 \sim C_7$ ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim C_4$ アルキレン（OおよびNの群からの1または2個のヘテロ原子を有する）、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール- $C_1 \sim C_4$ アルキレン、 $C_5 \sim C_9$ ヘテロアリール- $C_1 \sim C_4$ アルキレン（OおよびNの群からの1または2個のヘテロ原子を有する）；あるいはそれぞれ、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル-1,2-エン、 $C_2 \sim C_7$ ヘテロシクロアルキル-1,2-エン（OおよびNの群からの1または2個のヘテロ原子を有する）、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール-1,2-エンもしくは $C_5 \sim C_9$ ヘテロアリール-1,2-エン（OおよびNの群からの1または2個のヘテロ原子を有する）と縮合した、 $C_2 \sim C_{10}$ アルキレン、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキレンもしくは $C_2 \sim C_7$ ヘテロシクロアルキレン（OおよびNの群からの1または2個のヘテロ原子を有する）を形成し； $R_3$ および $R_2$ は、それぞれ、上記に定義されたとおりであり；

【0014】

$R_2$ および $R_3$ は、一緒になって、 $C_1 \sim C_6$ アルキレン、 $C_1 \sim C_8$ アルキリデン、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキリデン、ベンジリデン、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル-1,2-エン、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル- $C_1 \sim C_4$ アルキレン、 $C_2 \sim C_7$ ヘテロシクロアルキル-1,2-エ

ンまたは  $C_2 \sim C_7$  ヘテロシクロアルキル -  $C_1 \sim C_4$  アルキレン (O および N の群からの 1 または 2 個のヘテロ原子を有する)、 $C_6 \sim C_{10}$  アリール -  $C_1 \sim C_4$  アルキレン、 $C_5 \sim C_9$  ヘテロアリール -  $C_1 \sim C_4$  アルキレン (O および N の群からの 1 または 2 個のヘテロ原子を有する)、あるいはそれぞれ、 $C_3 \sim C_8$  シクロアルキル - 1, 2 - エン、 $C_2 \sim C_7$  ヘテロシクロアルキル - 1, 2 - エン (O および N の群からの 1 または 2 個のヘテロ原子を有する)、 $C_6 \sim C_{10}$  アリール - 1, 2 - エンもしくは  $C_5 \sim C_9$  ヘテロアリール - 1, 2 - エン (O および N の群からの 1 または 2 個のヘテロ原子を有する) と縮合した、 $C_2 \sim C_{10}$  アルキレン、 $C_3 \sim C_8$  シクロアルキレンもしくは  $C_2 \sim C_7$  ヘテロシクロアルキレン (O および N の群からの 1 または 2 個のヘテロ原子を有する) であり;  $R_1$  は、上記に定義されたとおりであり; そして

【0015】

$R_1$ 、 $R_2$  および  $R_3$  は、それぞれ、非置換であるか、あるいは  $C_1 \sim C_4$  アルキル、 $C_2 \sim C_4$  アルケニル、 $C_1 \sim C_4$  アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$  ハロアルキル、 $C_1 \sim C_4$  ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_4$  アルコキシ - メチルもしくは - エチル、 $C_1 \sim C_4$  ハロアルコキシ、シクロヘキシル、シクロヘキシルオキシ、シクロヘキシルメチル、シクロヘキシルメチルオキシ、フェニル、フェニルオキシ、ベンジル、ベンジルオキシ、フェニルエチル、フェニルエチルオキシ、ハロゲン、-OH、-OR<sub>4</sub>、-OC(O)R<sub>4</sub>、-NH<sub>2</sub>、-NHR<sub>4</sub>、-NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>、-NH-C(O)-R<sub>4</sub>、-NR<sub>4</sub>-C(O)-R<sub>4</sub>、-CO<sub>2</sub>R<sub>4</sub>、-CO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>-NHR<sub>4</sub>、-CO<sub>2</sub>-NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub> (ここで、 $R_4$  および  $R_5$  は、それぞれ、独立して、 $C_1 \sim C_4$  アルキル、シクロヘキシル、シクロヘキシルメチル、フェニルまたはベンジルである) の群から選ばれる、一つまたはそれ以上の、同一であるか、もしくは異なる基で置換されている) で示される。

【0016】

複素環基は、環の炭素原子を介して、式 I のカルボニル基の酸素原子または炭素原子に結合されている。

【0017】

好適な置換基は、メチル、エチル、n - および i - プロピル、n - および tert - ブチル、ビニル、アリル、メチルオキシ、エチルオキシ、n - および i - プロピルオキシ、n - および tert - ブチルオキシ、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、-ヒドロキシエチル、メトキシ - もしくはエトキシ - メチル - もしくは - エチル、トリフルオロメトキシ、シクロヘキシル、シクロヘキシルオキシ、シクロヘキシルメチル、シクロヘキシルメチルオキシ、フェニル、フェニルオキシ、ベンジル、ベンジルオキシ、フェニルエチルオキシ、フェニルエチル、ハロゲン、-OH、-OR<sub>4</sub>、-OC(O)R<sub>4</sub>、-NH<sub>2</sub>、-NHR<sub>4</sub>、-NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>、-NH-C(O)-R<sub>4</sub>、-NR<sub>4</sub>-C(O)-R<sub>4</sub>、-CO<sub>2</sub>R<sub>4</sub>、-CO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>-NHR<sub>4</sub>、-CO<sub>2</sub>-NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub> [ $R_4$  および  $R_5$  は、それぞれ、独立して、 $C_1 \sim C_4$  アルキル、シクロヘキシル、シクロヘキシルメチル、フェニルまたはベンジルである] を包含する。

【0018】

脂肪族基は、好ましくは、直鎖または分岐鎖状であってよい、好ましくは 1 ~ 8 個、より好ましくは 1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルキル、あるいは好ましくは、直鎖または分岐鎖状であってよい、好ましくは 2 ~ 8 個、より好ましくは 2 ~ 4 個の炭素原子を有するアルケニルもしくはアルキニルである。 $R_2$  および  $R_3$  が、アルケニルまたはアルキニルであるときは、不飽和結合は、好ましくは、酸素原子に対して 1 位にある。例は、メチル、エチル、n - および i - プロピル、n - 、i - および tert - ブチル、ペンチル、i - ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシルおよびドデシル、ビニル、アリル、エチニルおよびプロパルギルを包含する。脂肪族基の好適な群は、メチル、エチル、n - および i - プロピル、n - 、i - および tert - ブチルよりなる。

【0019】

脂環式基は、好ましくは、好ましくは 3 ~ 8 個、より好ましくは 5 もしくは 6 個の環炭

素原子を有する、シクロアルキルまたはシクロアルケニルである。例は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルおよびシクロオクチル、ならびにシクロペンテニル、シクロヘキセニルおよびシクロヘキサジエニルを包含する。特に好ましいのは、シクロペンチルおよびシクロヘキシルである。

#### 【0020】

複素脂環式基は、好ましくは、好ましくは3～6個の炭素原子、4～7個の環員、ならびに-O-および-NR〔Rは、H、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、好ましくは $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_5$ もしくは $C_6$ シクロアルキルまたは $C_6 \sim C_{10}$ アリール、たとえばフェニルもしくはナフチル、フェニルもしくはフェニルエチルである〕の基から選ばれるヘテロ原子を有する、ヘテロシクロアルキルまたはヘテロシクロアルケニルである。例は、ピロリジニル、ピロリニル、テトラヒドロフラニル、ジヒドロフラニルおよびピペラジニルを包含する。

#### 【0021】

脂環式-脂肪族基は、好ましくは、好ましくは3～8個、より好ましくは5もしくは6個の環炭素原子、ならびに好ましくは1～4個もしくは2～4個、より好ましくは1もしくは2個、または2もしくは3個の炭素原子を、それぞれ、アルキル基またはアルケニル基中に有する、シクロアルキル-アルキルまたは-アルケニルである。例は、シクロペンチル-またはシクロヘキシル-メチルもしくは-エチル、およびシクロペンチル-もしくはシクロヘキシル-エテニルを包含する。

#### 【0022】

複素脂環式-脂肪族基は、好ましくは、好ましくは3～6個の炭素原子、4～7個の環員、ならびに-O-および-NR〔Rは、H、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、好ましくは $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_5$ もしくは $C_6$ シクロアルキルまたは $C_6 \sim C_{10}$ アリール、たとえばフェニルもしくはナフチル、フェニルもしくはフェニルエチルである〕の群から選ばれるヘテロ原子、そして好ましくは1～4個、より好ましくは1もしくは2個の炭素原子をアルキル基中にか、または2～4個、より好ましくは2もしくは3個の炭素原子をアルケニル基中に有する、ヘテロシクロ-アルキルまたは-アルケニルである。例は、ピロリジニル-メチルもしくは-エチルまたは-エテニル、ピロリニル-メチルもしくは-エチルまたは-エテニル、テトラヒドロフラニル-メチルもしくは-エチルまたは-エテニル、ジヒドロフラニル-メチルもしくは-エチルまたは-エテニル、およびピペラジニル-メチルもしくは-エチルまたは-エテニルを包含する。

#### 【0023】

芳香族基は、特にナフチル、格別にはフェニルである。

#### 【0024】

芳香族-脂肪族基は、好ましくは、フェニル-もしくはナフチル- $C_1 \sim C_4$ アルキルもしくは- $C_2 \sim C_4$ アルケニルである。例は、ベンジル、ナフチルメチル、-フェニルエチルおよび-フェニルエテニルを包含する。

#### 【0025】

複素芳香族基は、好ましくは、場合により縮合した、五または六員環系である。例は、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピロリル、フラニル、オキサゾリル、イミダゾリル、ベンゾフラニル、インドリル、ベンゾイミダゾリル、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニルおよびキノキサリニルを包含する。

#### 【0026】

複素芳香族-脂肪族基は、好ましくは、場合により縮合した、五または六員環系であって、その炭素原子の一つを介して、好ましくは1～4個、より好ましくは1もしくは2個の炭素原子を有するアルキル基、または好ましくは2～4個、より好ましくは2もしくは3個の炭素原子を有するアルケニル基に結合している。例は、ピリジニル-メチルもしくは-エチルまたは-エテニル、ピリミジニル-メチルもしくは-エチルまたは-エテニル、ピロリル-メチルもしくは-エチルまたは-エテニル、フラニル-メチルもしくは-エチルまたは-エテニル、イミダゾリル-メチルもしくは-エチルまたは-エテニル、イン



ドリル - メチルもしくは - エチルまたは - エテニルを包含する。

【 0 0 2 7 】

より好適な式 I の化合物は、

$R_1$ 、 $R_2$ および $R_3$ が、それぞれ、独立して、直鎖または分岐鎖状の $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_4 \sim C_7$ シクロアルキルまたは $C_4 \sim C_6$ ヘテロシクロアルキル（OおよびNの群からのヘテロ原子を有する）、 $C_6 \sim C_{10}$ アリールまたは $C_4 \sim C_9$ ヘテロアリール（OおよびNの群からのヘテロ原子を有する）、 $C_4 \sim C_7$ シクロアルキル -  $C_1 \sim C_4$ アルキルまたは $C_3 \sim C_6$ ヘテロシクロアルキル -  $C_1 \sim C_4$ アルキル（OおよびNの群からのヘテロ原子を有する）、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール -  $C_1 \sim C_4$ アルキルまたは $C_4 \sim C_9$ ヘテロアリール -  $C_1 \sim C_4$ アルキル（OおよびNの群からのヘテロ原子を有する）であり；

【 0 0 2 8 】

$R_1$ および $R_2$ は一緒になって、または $R_1$ および $R_3$ は一緒になって、それぞれ、 $C_1 \sim C_4$ アルキレンもしくは $C_4 \sim C_7 - 1, 2$ -シクロアルキレン、または1, 2-フェニレンと縮合した $C_2 \sim C_4$ アルキレンもしくは $C_4 \sim C_7$ シクロアルキレンであり、それぞれ、 $R_3$ および $R_2$ が、それぞれ、上記に定義されたとおりであり；

【 0 0 2 9 】

$R_2$ および $R_3$ は、一緒になって、 $C_1 \sim C_4$ アルキレン、 $C_1 \sim C_4$ アルキリデン、 $C_4 \sim C_7 - 1, 2$ -シクロアルキレン、 $C_4 \sim C_7 - 1, 2$ -シクロアルキリデン、ベンジリデン、1, 2-フェニレン、1, 2-ピリジニレンもしくは1, 2-ナフチリデン、または1, 2-シクロアルキレンもしくは $C_4 \sim C_7$ シクロアルキレンであり、 $R_1$ が、上記に定義されたとおりであり；

【 0 0 3 0 】

ここで、 $R_1$ 、 $R_2$ および $R_3$ は、それぞれ、非置換であるか、あるいは $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ - メチルもしくは - エチル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルコキシ、シクロヘキシル、シクロヘキシルオキシ、シクロヘキシルメチル、シクロヘキシルメチルオキシ、フェニル、フェニルオキシ、ベンジル、ベンジルオキシ、フェニルエチル、フェニルエチルオキシ、ハロゲン、- OH、- OR<sub>4</sub>、- OC(O)R<sub>4</sub>、- NH<sub>2</sub>、- NHR<sub>4</sub>、- NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>、- NH - C(O) - R<sub>4</sub>、- NR<sub>4</sub> - C(O) - R<sub>4</sub>、- CO<sub>2</sub>R<sub>4</sub>、- CO<sub>2</sub> - NH<sub>2</sub>、- CO<sub>2</sub> - NHR<sub>4</sub>および- CO<sub>2</sub> - NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>〔ここで、 $R_4$ および $R_5$ は、それぞれ、独立して、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、シクロヘキシル、フェニルまたはベンジルである〕の群から選ばれる、一つまたはそれ以上の同一であるか、もしくは異なる基で置換されているものを包含する。

【 0 0 3 1 】

式 I の化合物の好適な下位群は、

$R_1$ 、 $R_2$ および $R_3$ が、それぞれ、独立して、直鎖または分岐鎖状の $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_2 \sim C_4$ アルケニル、 $C_5 \sim C_6$ シクロアルキル、フェニル、フェニルエテニル、 $C_5 \sim C_6$ シクロアルキル -  $C_1 \sim C_2$ アルキルまたは $C_6 \sim C_{10}$ アリール -  $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

【 0 0 3 2 】

$R_1$ および $R_2$ が一緒になって、または $R_1$ および $R_3$ が一緒になって、 $C_1 \sim C_3$ アルキレンもしくは $C_5 \sim C_6 - 1, 2$ -シクロアルキレンであり；

【 0 0 3 3 】

$R_2$ および $R_3$ が、一緒になって、 $C_2 \sim C_4$ アルキレン、 $C_1 \sim C_4$ アルキリデン、 $C_5 \sim C_6 - 1, 2$ -シクロアルキレン、 $C_5 \sim C_6$ シクロアルキリデン、ベンジリデンまたは1, 2-フェニレンである（ここで、 $R_1$ 、 $R_2$ および $R_3$ は、それぞれ、上記に定義されたとおり、非置換であるか、または置換されている）ものを包含する。

【 0 0 3 4 】

式 I の化合物の特に好適な下位群は、

$R_1$ が、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_2 \sim C_4$ アルケニル、シクロヘキシル、フェニル、ベンジ

ル、フェニルエチルまたはフェニルエチニルであり；

【 0 0 3 5 】

$R_2$  および  $R_3$  が、それぞれ、独立して、直鎖または分岐鎖  $C_1 \sim C_4$  アルキル、シクロヘキシル、フェニル、ベンジルまたはフェニルエチルであり；

【 0 0 3 6 】

$R_1$  および  $R_2$  が一緒になって、または  $R_1$  および  $R_3$  が一緒になって、それぞれ、 $C_2 \sim C_3$  アルキレンまたは 1, 2 - シクロヘキシレンであり；

【 0 0 3 7 】

$R_2$  および  $R_3$  が、一緒になって、 $C_2 \sim C_3$  アルキレン、 $C_1 \sim C_4$  アルキリデン、1, 2 - シクロヘキシレン、シクロヘキシリデン、ベンジリデンまたは 1, 2 - フェニレンであって、

【 0 0 3 8 】

$R_1$ 、 $R_2$  および  $R_3$  は、それぞれ、非置換であるか、またはメチル、エチル、 $n$  - および  $i$  - プロピル、 $n$  - および  $tert$  - ブチル、ビニル、アリル、メチルオキシ、エチルオキシ、 $n$  - および  $i$  - プロピルオキシ、 $n$  - および  $tert$  - ブチルオキシ、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、- ヒドロキシエチル、メトキシ - もしくはエトキシ - メチル - もしくは - エチル、トリフルオロメトキシ、シクロヘキシル、シクロヘキシルオキシ、シクロヘキシルメチル、シクロヘキシルメチルオキシ、フェニル、フェニルオキシ、ベンジル、ベンジルオキシ、フェニルエチルオキシ、フェニルエチル、ハロゲン、- OH、- OR<sub>4</sub>、- OC(O)R<sub>4</sub>、- NH<sub>2</sub>、- NHR<sub>4</sub>、- NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>、- NH - C(O) - R<sub>4</sub>、- NR<sub>4</sub> - C(O) - R<sub>4</sub>、- CO<sub>2</sub>R<sub>4</sub>、- CO<sub>2</sub> - NH<sub>2</sub>、- CO<sub>2</sub> - NHR<sub>4</sub>、または - CO<sub>2</sub> - NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>〔ここで、 $R_4$  および  $R_5$  は、それぞれ、独立して、 $C_1 \sim C_4$  アルキル、シクロヘキシル、シクロヘキシルメチル、フェニルまたはベンジルである〕で置換されているものを包含する。

【 0 0 3 9 】

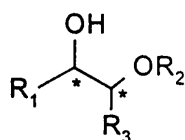
- ケトエーテルは、公知であるか、または文献の方法によって、慣用の方式で製造することができる。

【 0 0 4 0 】

- ケトエーテル、特に式 I で示されるものを、式 II：

【 0 0 4 1 】

【 化 4 】



(II)

【 0 0 4 2 】

〔式中、 $R_1$ 、 $R_2$  および  $R_3$  は、それぞれ、上記に定義されたとおりであり、記号 \* は、立体異性体の一つの  $R$  - または  $S$  - 形を優先的に表す〕で示される、キラルな第二級アルコールへと水素化する。

【 0 0 4 3 】

白金触媒は、公知であり、広範囲に記載され、商業的に入手可能である。白金は、金属の形で、たとえば粉末としてか、さもなければ、好ましくは、微細に分割された担体材料に塗布された白金金属として、容易に用いることができる。有用な担体の例は、炭素、金属酸化物、たとえば  $\text{SiO}_2$ 、 $\text{TiO}_2$  または  $\text{Al}_2\text{O}_3$ 、金属塩、および天然もしくは合成ケイ酸塩を包含する。この触媒は、白金コロイドであってもよい。担体上の白金金属の量は、たとえば、担体に対して、1 ~ 10 重量%、好ましくは 3 ~ 8 重量%であってよい。用いる前に、触媒を、高い温度での、または超音波を用いた水素による処理によって活性化してよい。

## 【 0 0 4 4 】

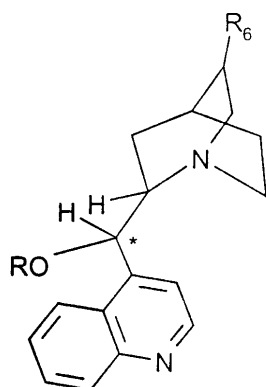
白金触媒によるエナンチオ区別的水素化のための変性剤としての、キラルな芳香族窒素塩基も、同様に、公知であり、たとえばCatalysis Today, 37 (1997)、441～463ページに、H.U. Blaserらが記載している。特に有用な窒素塩基は、芳香族または複素芳香族の、単環もしくは多環式の環系、好ましくは単ないし三環式の環を、場合により、縮合した脂環式もしくは複素脂環式の環と組み合わせて有し、この塩基性の単数もしくは複数の窒素原子が、キラルな炭素原子に対して の、好ましくは の位置で結合し、窒素原子は、キラルなN - 複素脂環式の環の環員であるか、またはキラルなC<sub>1</sub>もしくはC<sub>2</sub>基を介して環に結合している。

## 【 0 0 4 5 】

好ましいのは、シンコナルカロイド、およびその誘導体である。それらは、たとえば、式III:

## 【 0 0 4 6 】

【化5】



(III)

## 【 0 0 4 7 】

〔式中、Rは、H、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル-C(O)-、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>ヒドロキシアルキル-C(O)-、フェニル-C(O)-またはベンジル-C(O)-であり、R<sub>6</sub>は、H、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>ヒドロキシアルキルまたはC<sub>2</sub>～C<sub>4</sub>アルケニルであり、記号\*は、立体中心のR-またはS-形を表す〕

で示し得る。好ましいのは、式IIIのR<sub>6</sub>が、H、メチル、エチルまたはビニルであり、Rが、H、メチル、エチルまたはアセチルである、シンコナルカロイドである。

## 【 0 0 4 8 】

窒素塩基の選択によって、どの鏡像異性体 - ヒドロキシエーテルが優先的に形成されるが、予め決定される。

## 【 0 0 4 9 】

触媒（たとえば5%のPt / Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>）は、用いる - ケトエーテルに対して、たとえば、0.01～10重量%、好ましくは0.05～50重量%、より好ましくは0.1～10重量%の量で用いてよいが、0.1～5重量%、または0.1～1重量%の量が、一般的には、充分である。

## 【 0 0 5 0 】

窒素塩基は、用いる白金の金属触媒に対して、たとえば、0.01～1,000重量%、なかでも0.1～1,000重量%、好ましくは1～500重量%、より好ましくは10～200重量%の量で加える。窒素塩基は、白金の金属触媒とともに反応容器内に加えてよいが、または白金触媒を、先の工程で、窒素塩基、たとえばシンコナルカロイドで含浸してもよい。

## 【 0 0 5 1 】

好ましいのは、水素化を、200バール以下、より好ましくは150バール以下、特に好ましくは10～100バールの水素圧下で実施することである。

## 【 0 0 5 2 】

反応温度は、たとえば、 $-50 \sim 100$ 、より好ましくは $0 \sim 50$ 、特に好ましくは $0 \sim 35$ であってよい。

## 【 0 0 5 3 】

反応は、不活性溶媒なしでか、またはその中で実施してよい。有用な溶媒の例は、脂肪族、脂環族および芳香族炭化水素（ペンタン、ヘキサン、石油エーテル、シクロヘキサン、メチルシクロヘキサン、ベンゼン、トルエンまたはキシレン）、エーテル（ジエチルエーテル、ジブチルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル、エチレングリコールジエチルエーテル、ジエチレングリコールジメチルエーテル、テトラヒドロフランまたはジオキサン）、アルコール（メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール、エチレングリコール、ジエチレングリコール、エチレングリコールモノメチルもしくはモノエチルエーテル、またはジエチレングリコールモノメチルもしくはモノエチルエーテル）、ケトン（アセトンまたはメチルイソブチルケトン）、カルボン酸エステルおよびラクトン（酢酸エチルもしくは酢酸メチル、またはバレロラクトン）、N-置換カルボキサミドおよびラクタム（ジメチルホルムアミドまたはN-メチルピロリドン）、ならびにカルボン酸（酢酸、プロピオン酸または酪酸）を包含する。光学的収率は、溶媒の選択によって影響され得る。

## 【 0 0 5 4 】

本発明による方法は、反応混合物に不溶性である、少なくとも1種類の固体形態の強塩基の存在下で、実施するのが特に好都合であることが判明している。塩基は、微細に分割された形態（粉末）で用いるのが好都合である。用語「不溶性」は、反応系内で膨潤することができる塩基も包含する。これらの塩基は、特に、水素化できないジアステレオ異性体をラセミ化するために、 $\beta$ -ケトエーテルのキラルなCH基を脱プロトンすることができるような強塩基であってよい。好ましいのは、OH<sup>-</sup>基を有する塩基、たとえばアルカリ金属水酸化物、特に、場合により架橋結合された、水酸化アンモニウムの基を有する単独もしくは共重合体、または水酸化アンモニウムの基で改質された無機担体である。重合性の水酸化アンモニウムのうちでは、場合により架橋結合された、ポリアミノスチレンを基剤とするものが好ましい。これらの強塩基は、陰イオン交換体として周知であり、商業的に入手可能である。例は、Fluka AGからのアンバーライト（Amberlite（登録商標）IRA-900）、すなわちスチレン塩化アンモニウムとジビニルベンゼンとの架橋共重合体であって、用いる前にアルカリ水溶液を用いて活性化するそれを包含する。無機担体、たとえばガラス、金属酸化物、シリカゲルまたはケイ酸塩は、たとえば、アミノアルキルトリアルコキシシランを用いて改質し、次いで、ハロゲン化物のようなアンモニウム塩を用いて、塩基による処理によって水酸化アンモニウム形態へと転化してよい。固体塩基の量は、たとえば、 $\beta$ -ケトエーテルに対して、 $1 \sim 100$ 重量%、好ましくは $10 \sim 90$ 重量%、より好ましくは $20 \sim 80$ 重量%であってよい。

## 【 0 0 5 5 】

本発明による方法は、たとえば、初めに、触媒を、キラルな窒素塩基とともに、場合により溶媒とともにオートクレーブに仕込み、次いで、 $\beta$ -ケトエーテルを加え、不活性気体、たとえば貴ガス、または水素を用いて空気を排除し、水素を注入し、場合により攪拌または振盪しつつ反応を開始し、それ以上水素取込みが観察されなくなるまで水素化を行うようにして、実施してよい。形成された $\beta$ -ケトエーテルは、慣用の方法、たとえば、蒸留、晶出およびクロマトグラフィー法によって、単離かつ精製してよい。本発明による方法は、望みの $\beta$ -ヒドロキシエーテルを、高い化学的および光学的収率でもたらし、高い触媒活性も更に観察される結果、少ない触媒量を用いてさえ、経済的な方法が提供される。さらに、不溶性の強塩基を、不均一な反応系での動的な速度論的光学的分割に初めて成功裡に用いて、望みのジアステレオ異性体について、より高い収率を達成することができた。

## 【 0 0 5 6 】

## 【 実施例 】

下記の実施例は、本発明を例示する。転化は、 $^1\text{H}$ -NMRを用いて決定した。

【0057】

例1～6：2-メトキシシクロヘキサノンの水素化

初めに、メトキシヒドロシンコニジン5mgを、磁気攪拌器およびバツフルを装備した、50ml入り圧力オートクレーブに仕込んだ。白金触媒（JMC94、バッチ14017/01番、Johnson Matthey、水素下、400で2時間にわたって前処理した）50mgを、氷酢酸2ml中でスラリー化し、オートクレーブに移した。2-メトキシシクロヘキサノン1g（7.8mmol）を、残余の溶媒（合計20ml）に溶解し、同様に、オートクレーブに移した。オートクレーブを、アルゴンで3回、および水素で3回パージし、次いで、水素を60バルまで注入した。磁気攪拌器のスイッチを入れることによって、反応を開始させた。低温自動制御装置を用いて、温度を25に一定に保った。オートクレーブ内の圧力を、ドーム圧調節装置を用いて、反応の間一定に保ち、反応器内の水素取込みを、ガス溜め内の圧力降下によって測定した。反応の終了の後、オートクレーブを減圧し、アルゴンで3回パージし、開放した。触媒を濾去し、反応混合物を、濃縮乾固した。収量：0.86g（ $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{O}_2$ 、MW：130, 19g、6.61mmol、85%）。クロマトグラフィー：Carlo Erba GC 6000、Vega Series II、 $\gamma$ -シクロデキストリンを基剤とする-Dex 100カラム、30m、内径0.25mm、Supelco 24301、 $T = 85$ （等温）、 $\text{H}_2$ のキャリアガス、120kPa、 $T_{inj} = 220$ 、 $T_{det} = 250$ 。反応物の保持時間：10.0分（2種類の鏡像異性体が分離されなかった）、2種類のcis鏡像異性体については10.80および10.98分、ならびに2種類のtrans鏡像異性体については11.80および12.09分。

【0058】

例2：2-メトキシシクロヘキサノンの水素化

例1を繰り返したが、溶媒としてトルエンを、また変性剤としてヒドロシンコニジンを用いた。収量は、0.73g（72%）であった。

【0059】

例3：2-メトキシシクロヘキサノンの水素化

例1を繰り返したが、溶媒としてイソプロパノールを用い、変性剤としてヒドロシンコニジン10mgを用い、触媒100mgを用いた。収量は、30%の溶媒を含有する純度70%の生成物0.6g（54%）であった。

【0060】

例4：2-メトキシシクロヘキサノンの水素化

例1を繰り返したが、溶媒としてイソプロパノールを用い、変性剤としてヒドロシンコニジン10mgを用い、触媒100mgを用いた。加えて、Amberlite IRA-900（強塩基性の陰イオン交換体、NaOHを用いて活性化した）800mgを加えた。収量は、5%の溶媒を含有する純度95%の生成物0.36g（44%）であった。

【0061】

例5：2-メトキシシクロヘキサノンの水素化

例1を繰り返したが、溶媒としてイソプロパノールを用い、変性剤としてヒドロシンコニジン10mgを用い、触媒100mgを用いた。加えて、KOH7mgを加えた。収量は、10%の溶媒を含有する純度90%の生成物0.75g（88%）であった。

【0062】

例6：2-メトキシシクロヘキサノンの水素化

例1を繰り返したが、反応物2g、溶媒としてトルエン、変性剤としてヒドロシンコニジン20mg、および触媒200mgを用いた。加えて、Amberlite IRA-900 1.6gを加えた。収量は、20%の溶媒を含有する純度80%の生成物1.96g（78%）であった。

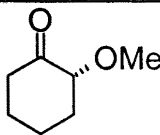
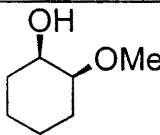
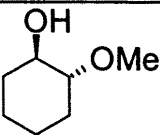
【0063】

例1～6の結果を、表1に要約する。表中の略語：Meは、メチルであり、n.d.は、測定されずである。速度は、mmol/分 $\cdot$ gで示される反応速度である。

【0064】

【表 1】

表 1:

						速度	実施例
含有量	ee	含有量	ee	含有量	ee		
41%	n. d.	58%	76%	1%	n. d.	13.7	1
44%	n. d.	55%	78%	1%	n. d.	2.4	2
17%	n. d.	79%	27%	3%	91%	0.8	3
0%	n. d.	97%	56%	3%	27%	1.7	4
0%	n. d.	78%	1%	22%	1%	22.7	5
2%	n. d.	97%	82%	1%	n. d.	3.1	6

## 【0065】

## 例 7：2 - ベンゾインメチルエーテルの水素化

初めに、ヒドロシンコニジン 10 mg を、磁気攪拌器およびバッフルを装備した、50 ml 入り圧力オートクレーブに仕込んだ。触媒（JMC94、バッチ 14017/01 番、Johnson Matthey、水素下、400 で 2 時間にわたって前処理した）100 mg を、氷酢酸 2 ml 中でスラリー化し、オートクレーブに移した。ベンゾインメチルエーテル 1 g を、残余の溶媒（合計 20 ml）に溶解し、同様に、オートクレーブに移した。オートクレーブを、アルゴンで 3 回、および水素で 3 回パージし、次いで、水素を 60 バールまで注入した。磁気攪拌器のスイッチを入れることによって、反応を開始させた。低温自動制御装置を用いて、温度を 25 に一定に保った。オートクレーブ内の圧力を、ドーム圧調節装置を用いて、反応の間一定に保ち、反応器内の水素取込みを、ガス溜め内の圧力降下によって測定した。反応の終了の後、オートクレーブを減圧し、アルゴンで 3 回パージし、開放した。触媒を濾去し、反応混合物を、濃縮乾固した。収量：0.65 g (64%)。クロマトグラフィー：HP 1100、Chiracel（登録商標）OD (Daicel) 0.46 × 25 cm、アイソクラチックなヘキサン/イソプロパノール（98：2）、210 nm で検出。保持時間：反応物について 12.6 および 21.3 分、2 種類の syn 鏡像異性体については 25.5 および 31.9 分、ならびに 2 種類の anti 鏡像異性体については 16.4 および 19.5 分。

## 【0066】

## 例 8：2 - ベンゾインメチルエーテルの水素化

例 7 を繰り返したが、溶媒としてトルエンを用いた。

## 【0067】

## 例 9：2 - ベンゾインメチルエーテルの水素化

例 7 を繰り返したが、反応物 2 g を使い、溶媒としてトルエンを用いた。加えて、Amberlite IRA-9001.6 g を加えた。

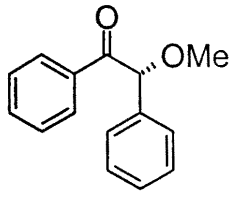
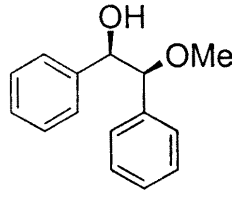
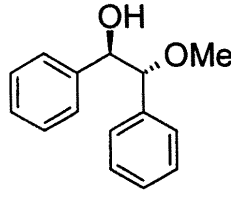
## 【0068】

例 7 ~ 9 の結果を、表 2 に要約する。

## 【0069】

【表 2】

表 2:

							
含有量	ee	含有量	ee	含有量	ee	速度	実施例
61%	28%	34%	56%	4%	8%	0.7	7
46%	65%	52%	88%	2%	75%	0.2	8
8%	7%	90%	90%	2%	36%	0.9	9

## 【 0 0 7 0 】

## 例 1 0 : 2 - メトキシブタノンの水素化

初めに、ヒドロシンコニジン 1 0 mg を、磁気攪拌器およびバツフルを装備した、5 0 ml 入り圧力オートクレーブに仕込んだ。触媒 ( J M C 9 4 、バッチ 1 4 0 1 7 / 0 1 番、Johnson Matthey、水素下、4 0 0 °C で 2 時間 にわたって前処理した ) 1 0 0 mg を、氷酢酸 2 ml 中でスラリー化し、オートクレーブに移した。2 - メトキシブタノン (  $C_5H_{10}O_2$ 、MW : 1 0 2 . 1 3 、6 . 8 5 mmol ) 0 . 7 g を、残余の溶媒 ( 合計 2 0 ml ) に溶解し、同様に、オートクレーブに移した。オートクレーブを、アルゴンで 3 回、および水素で 3 回パージし、次いで、水素を 1 0 0 パールまで注入した。磁気攪拌器のスイッチを入れることによって、反応を開始させた。低温自動制御装置を用いて、温度を 2 5 °C に一定に保った。オートクレーブ内の圧力を、ドーム圧調節装置を用いて、反応の間一定に保ち、反応器内の水素取込みを、ガス溜め内の圧力降下によって測定した。反応の終了の後、オートクレーブを減圧し、アルゴンで 3 回パージし、開放した。触媒を濾去し、反応混合物を分析した。生成物の揮発性のため、収量は測定しなかった。クロマトグラフィー : Carlo Erba GC 6000、Vega Series II、 $\gamma$  - シクロデキストリンを基剤とする  $\gamma$  - Dex 100 カラム、3 0 m、内径 0 . 2 5 mm、Supelco 24301、 $H_2$  のキャリヤガス、1 2 0 kPa、 $T_{inj} = 2 2 0$  °C、 $T_{det} = 2 5 0$  °C。T = 5 0 °C ( 1 0 分 )、次いで 2 °C / 分で加熱。保持時間は、反応物について 4 . 9 および 5 . 1 分、2 種類の syn 鏡像異性体については 1 0 . 5 および 1 0 . 8 分、ならびに 2 種類の anti 鏡像異性体については 7 . 8 および 8 . 0 分であった。

## 【 0 0 7 1 】

## 例 1 1 : 2 - メトキシブタノンの水素化

例 1 0 を繰り返したが、溶媒としてベンゼンを用いた。

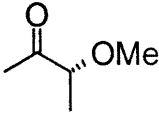
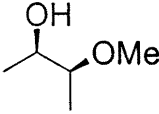
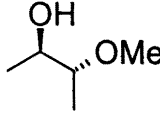
## 【 0 0 7 2 】

例 1 0 および 1 1 の結果を、表 3 に要約する。

## 【 0 0 7 3 】

## 【 表 3 】

表3:

						速度	実施例
含有量	ee	含有量	ee	含有量	ee		
58%	78%	32%	95%	2%	n.d.	2.4	10 <sup>1)</sup>
45%	78%	45%	79%	7%	n.d.	2.4	10 <sup>1)</sup>
81%	4%	11%	45%	7%	20%	0.2	11 <sup>1)</sup>

1) 測定用サンプルは、それぞれ、39、226および463分後に採取した。

## 【 0 0 7 4 】

## 例 1 2 : 2 - ベンジルオキシブタノンの水素化

初めに、ヒドロシンコニジン 10 mgを、磁気攪拌器およびバツフルを装備した、50 ml 入り圧力オートクレーブに仕込んだ。触媒 (JMC 94、バッチ 14017/01 番、Johnson Matthey、水素下、400 で2時間にわたって前処理した) 100 mgを、トルエン 2 ml中でスラリー化し、オートクレーブに移した。2 - ベンジルオキシブタノン 0.7 g (5.62 mmol) を、残余の溶媒 (合計 20 ml) に溶解し、同様に、オートクレーブに移した。オートクレーブを、アルゴンで3回、および水素で3回パージし、次いで、水素を100 パールまで注入した。磁気攪拌器のスイッチを入れることによって、反応を開始した。低温自動制御装置を用いて、温度を 25 に一定に保った。オートクレーブ内の圧力を、ドーム圧調節装置を用いて、反応の間一定に保ち、反応器内の水素取込みを、ガス溜め内の圧力降下によって測定した。反応の終了の後、オートクレーブを減圧し、アルゴンで3回パージし、開放した。触媒を濾去し、反応混合物を、濃縮乾固した。収量: 0.88 g (87%)。クロマトグラフィー: Carlo Erba GC 6000、Vega Series II、 $\gamma$ -シクロデキストリンを基剤とする -Dex 100カラム、30 m、内径 0.25 mm、Supelco 24301、H<sub>2</sub>のキャリアガス、120 kPa、 $T_{inj} = 220$ 、 $T_{det} = 250$ 。T = 120 (等温)。生成物についての保持時間: 14.9 および 15.2 分。生成物は分離せず、HPLC系を用いなければならなかった。syn/antiの特定は、不明瞭であった。HPLC 1100のHPLC、Chiracel OD (Daicel) 0.46 x 25 cm、アイソクラチックなヘキサン/イソプロパノール (98:2)、210 nmで検出。保持時間: 2種類のsyn鏡像異性体については16.8 および 19.4 分、ならびに2種類のanti鏡像異性体については13.7 および 14.1 分 (基線分離なし)。

## 【 0 0 7 5 】

## 例 1 3 : 2 - ベンジルオキシブタノンの水素化

例 10 を繰り返したが、溶媒として氷酢酸を用いた。収量: 1.19 g (約 100%、なおも約 20%の氷酢酸を含有)。

## 【 0 0 7 6 】

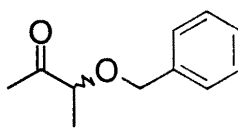
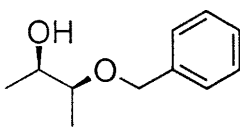
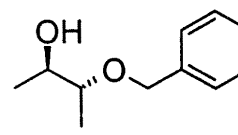
例 1 2 および 1 3 の結果を、表 4 に要約する。

## 【 0 0 7 7 】

## 【 表 4 】



表 4:

						速度	実施例
含有量	ee	含有量	ee	含有量	ee		
93%	4%	5%	75%	2%	n.d.	0.2	12 <sup>1)</sup>
79%	12%	13%	68%	8%	n.d.	2.4	12 <sup>1)</sup>
82%	16%	16%	77%	3%	約 20%	0.3	13 <sup>2)</sup>
67%	28%	27%	66%	6%	約 30%	0.3	13 <sup>2)</sup>

1) 測定用サンプルは、それぞれ、83および386分後に取り出した。

2) 測定用サンプルは、それぞれ、53および153分後に取り出した。

## 【 0 0 7 8 】

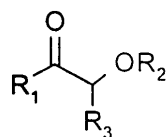
本明細書に記載の発明は、以下の態様を含む。

A．少なくとも一つのステレオジェニックな炭素原子の近隣にある、少なくとも一つの塩基性窒素原子を有する、可溶性であるか、または固定化されたキラルな芳香族窒素塩基の存在下で、白金触媒を用いて、有機 - ケト化合物を不均一に、かつエナンチオ区別的に水素化する方法であって、ラセミ - ケトエーテルを、光学活性を有する - ヒドロキシエーテルへと水素化することを特徴とする方法。

B．ラセミ - ケトエーテルが、5 ~ 50個の炭素原子を有し、非置換であるか、または水素化条件下で安定である一つもしくはそれ以上の基で置換された、飽和もしくは不飽和の開鎖もしくは環状化合物であり、該炭素鎖が、場合により、- O -、= N - および - N R - ならびに / または - C ( O ) -、- C ( N R ) -、- C ( O ) - O -、- C ( O ) - N R - [ 式中、R は、H、C<sub>1</sub> ~ C<sub>8</sub>アルキル、C<sub>5</sub>もしくはC<sub>6</sub>シクロアルキルまたはC<sub>6</sub> ~ C<sub>10</sub>アリールである ] の群からのヘテロ原子で中断されていてよいことを特徴とする、上記 A 記載の方法。

C． - ケトエーテルが、式 ( I ) :

【 化 6 】



(I)

[ 式中、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>およびR<sub>3</sub>は、それぞれ、独立して、一価の、1 ~ 12個の炭素原子を有する飽和または不飽和脂肪族基；3 ~ 8個の炭素原子を有する飽和または不飽和脂環式基；3 ~ 8個の環員、ならびにO、NおよびN R の群からの1または2個のヘテロ原子を有する飽和もしくは不飽和複素脂環式基；4 ~ 12個の炭素原子を有する飽和または不飽和脂環式 - 脂肪族基；3 ~ 12個の炭素原子、ならびにO、NおよびN R の群からの1または2個のヘテロ原子を有する飽和もしくは不飽和複素脂環式 - 脂肪族基；6 ~ 10個の炭素原子を有する芳香族基；4 ~ 9個の炭素原子、ならびにOおよびNの群からの1または2個のヘテロ原子を有する複素芳香族基；7 ~ 12個の炭素原子を有する芳香族 - 脂肪族基；あるいは5 ~ 11個の炭素原子、ならびにOおよびNの群からの1または2個のヘテロ原子を有する複素芳香族 - 脂肪族基 (ここで、R は、H、C<sub>1</sub> ~ C<sub>8</sub>アルキル、

好ましくは $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_5$ もしくは $C_6$ シクロアルキルまたは $C_6 \sim C_{10}$ アリール、たとえばフェニルもしくはナフチル、フェニルもしくはフェニルエチルである)であるか;あるいは

$R_1$ および $R_2$ は一緒になって、または $R_1$ および $R_3$ は一緒になって、直接結合、 $C_1 \sim C_6$ アルキレン、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル-1,2-エン、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル- $C_1 \sim C_4$ アルキレン、 $C_2 \sim C_7$ ヘテロシクロアルキル-1,2-エンまたは $C_2 \sim C_7$ ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim C_4$ アルキレン(OおよびNの群からの1または2個のヘテロ原子を有する)、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール- $C_1 \sim C_4$ アルキレン、 $C_5 \sim C_9$ ヘテロアリール- $C_1 \sim C_4$ アルキレン(OおよびNの群からの1または2個のヘテロ原子を有する);あるいはそれぞれ、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル-1,2-エン、 $C_2 \sim C_7$ ヘテロシクロアルキル-1,2-エン(OおよびNの群からの1または2個のヘテロ原子を有する)、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール-1,2-エンもしくは $C_5 \sim C_9$ ヘテロアリール-1,2-エン(OおよびNの群からの1または2個のヘテロ原子を有する)と縮合した、 $C_2 \sim C_{10}$ アルキレン、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキレンもしくは $C_2 \sim C_7$ ヘテロシクロアルキレン(OおよびNの群からの1または2個のヘテロ原子を有する)を形成し; $R_3$ および $R_2$ は、それぞれ、上記に定義されたとおりであり;

$R_2$ および $R_3$ は、一緒になって、 $C_1 \sim C_6$ アルキレン、 $C_1 \sim C_8$ アルキリデン、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキリデン、ベンジリデン、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル-1,2-エン、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル- $C_1 \sim C_4$ アルキレン、 $C_2 \sim C_7$ ヘテロシクロアルキル-1,2-エンまたは $C_2 \sim C_7$ ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim C_4$ アルキレン(OおよびNの群からの1または2個のヘテロ原子を有する)、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール- $C_1 \sim C_4$ アルキレン、 $C_5 \sim C_9$ ヘテロアリール- $C_1 \sim C_4$ アルキレン(OおよびNの群からの1または2個のヘテロ原子を有する)、あるいはそれぞれ、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル-1,2-エン、 $C_2 \sim C_7$ ヘテロシクロアルキル-1,2-エン(OおよびNの群からの1または2個のヘテロ原子を有する)、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール-1,2-エンもしくは $C_5 \sim C_9$ ヘテロアリール-1,2-エン(OおよびNの群からの1または2個のヘテロ原子を有する)と縮合した、 $C_2 \sim C_{10}$ アルキレン、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキレンもしくは $C_2 \sim C_7$ ヘテロシクロアルキレン(OおよびNの群からの1または2個のヘテロ原子を有する)であり; $R_1$ は、上記に定義されたとおりであり;そして

$R_1$ 、 $R_2$ および $R_3$ は、それぞれ、非置換であるか、あるいは $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_2 \sim C_4$ アルケニル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ-メチルもしくは-エチル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルコキシ、シクロヘキシル、シクロヘキシルオキシ、シクロヘキシルメチル、シクロヘキシルメチルオキシ、フェニル、フェニルオキシ、ベンジル、ベンジルオキシ、フェニルエチル、フェニルエチルオキシ、ハロゲン、-OH、-OR<sub>4</sub>、-OC(O)R<sub>4</sub>、-NH<sub>2</sub>、-NHR<sub>4</sub>、-NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>、-NH-C(O)-R<sub>4</sub>、-NR<sub>4</sub>-C(O)-R<sub>4</sub>、-CO<sub>2</sub>R<sub>4</sub>、-CO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>-NHR<sub>4</sub>、-CO<sub>2</sub>-NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>(ここで、R<sub>4</sub>およびR<sub>5</sub>は、それぞれ、独立して、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、シクロヘキシル、シクロヘキシルメチル、フェニルまたはベンジルである)の群から選ばれる、一つまたはそれ以上の、同一であるか、もしくは異なる基で置換されている]

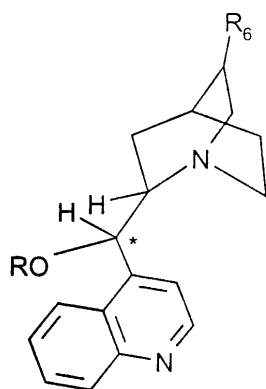
で示されることを特徴とする、上記A記載の方法。

D. 触媒を、-ケトエーテルに対して0.01~10重量%の量で用いることを特徴とする、上記A記載の方法。

E. キラルな窒素塩基が、シンコナルカロイド、またはその誘導体であることを特徴とする、上記A記載の方法。

F. キラルな窒素塩基が、式III:

【化7】



(III)

〔式中、Rは、H、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル-C(O)-、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>ヒドロキシアルキル-C(O)-、フェニル-C(O)-またはベンジル-C(O)-であり、R<sub>6</sub>は、H、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>ヒドロキシアルキルまたはC<sub>2</sub>～C<sub>4</sub>アルケニルであり、記号\*は、立体中心のR-またはS-形を表す〕

で示される化合物であることを特徴とする、上記E記載の方法。

G．窒素塩基を、白金触媒に対して0.1～1,000重量%の量で用いることを特徴とする、上記A記載の方法。

H．少なくとも1種類の、固体であって、反応混合物に不溶性である強塩基がさらに存在することを特徴とする、上記A記載の方法。

I．塩基が、アルカリ金属水酸化物、あるいは場合により架橋結合された、水酸化アンモニウムの基を有する単独もしくは共重合体、または水酸化アンモニウムの基で改質された無機担体であることを特徴とする、上記H記載の方法。

J．塩基の量が、-ケトエーテルに対して1～100重量%であることを特徴とする、上記H記載の方法。