

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5502750号
(P5502750)

(45) 発行日 平成26年5月28日 (2014. 5. 28)

(24) 登録日 平成26年3月20日 (2014. 3. 20)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 C 209/26 (2006. 01)

C O 7 C 209/26

C O 7 C 209/68 (2006. 01)

C O 7 C 209/68

C O 7 C 211/27 (2006. 01)

C O 7 C 211/27

C O 7 B 53/00 (2006. 01)

C O 7 B 53/00

C

C O 7 B 61/00 (2006. 01)

C O 7 B 61/00

3 0 0

請求項の数 12 (全 24 頁)

(21) 出願番号 特願2010-538581 (P2010-538581)
 (86) (22) 出願日 平成20年12月10日 (2008. 12. 10)
 (65) 公表番号 特表2011-506531 (P2011-506531A)
 (43) 公表日 平成23年3月3日 (2011. 3. 3)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2008/067192
 (87) 国際公開番号 W02009/080512
 (87) 国際公開日 平成21年7月2日 (2009. 7. 2)
 審査請求日 平成23年12月7日 (2011. 12. 7)
 (31) 優先権主張番号 07150298.3
 (32) 優先日 平成19年12月21日 (2007. 12. 21)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

(73) 特許権者 508020155
 ビーエーエスエフ ソシエタス・ヨーロピア
 BASF SE
 ドイツ連邦共和国 ルートヴィヒスハーフェン (番地なし)
 D-67056 Ludwigshafen, Germany
 (74) 代理人 100061815
 弁理士 矢野 敏雄
 (74) 代理人 100099483
 弁理士 久野 琢也
 (74) 代理人 100110593
 弁理士 杉本 博司

最終頁に続く

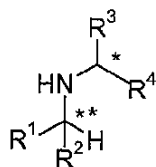
(54) 【発明の名称】 一段階還元的アミノ化

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I

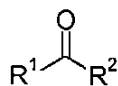
【化 1】



I

のアミンを、式 I I

【化 2】

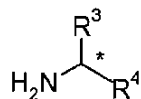


II

のカルボニル化合物を

式 I I I

【化 3】



III

のアミンと反応させることにより製造する方法において

[式中、

R^1 および R^2 は異なり、それぞれが 1 ~ 6 個の炭素原子を有しかつ場合によりヘテロ原子を含んでもよい有機基であり、

R^3 は、 $C_1 - C_6$ - アルキル基であり、ならびに

R^4 は、部分的または完全にハロゲン化されていてもよく、および / またはシアノ、ニトロ、 $C_1 - C_6$ - アルキル、 $C_1 - C_6$ - ハロアルキル、ヒドロキシル、 $C_1 - C_6$ - ヒドロキシアルキル、 $C_1 - C_6$ - アルコキシ、 $C_1 - C_6$ - ハロアルコキシ、ヒドロキシカルボニル、 $C_1 - C_6$ - アルコキシカルボニル、 $C_1 - C_6$ - アルキルアミノ、ジ ($C_1 - C_6$ - アルキル) アミノ、アリールおよびアリール ($C_1 - C_6$ - アルキル) の群の内の 1 ~ 3 個の基を有してもよいアリール基であり；

かつ

* は S または R 立体配置を表し、および

* * は S および / または R 立体配置を表す]、

不均一イミノ化触媒、水素化触媒および水素の存在下で前記反応を行い、その際、不均一イミノ化触媒は、TiO₂、ZrO₂、モンモリロナイトを代表とするケイ酸塩、及びケイ素を含む混合酸化物から成る群から選択されることを特徴とする方法。

【請求項 2】

R^1 および R^2 が異なり、それぞれが 1 ~ 6 個の炭素原子を有する炭化水素基である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

R^3 がメチル基である、請求項 1 または 2 に記載の方法。

【請求項 4】

R^4 がフェニル基または 1 - ナフチル基である、請求項 1 から 3 までのいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 5】

水素化触媒が不均一銅触媒である、請求項 1 から 4 までのいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 6】

水素化触媒が、その全質量に対して、銅を 1 ~ 9.5 質量% 含む、請求項 1 から 5 までのいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 7】

銅水素化触媒が担持触媒である、請求項 1 から 6 までのいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 8】

反応が溶媒の存在下で、またはバルク反応において行われる、請求項 1 から 7 までのいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 9】

反応が標準圧力から 200 バールまでで行われる、請求項 1 から 8 までのいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 10】

反応が室温から反応混合物の還流温度までで行われる、請求項 1 から 9 までのいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 11】

反応が一段階で行われ、場合により形成される中間物が分離されない、請求項 1 から 10 までのいずれか 1 項に記載の方法。

10

20

30

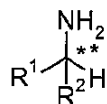
40

50

【請求項 12】

式 I V

【化 4】



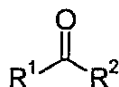
IV

のキラルアミンを製造する方法において、以下の工程、すなわち

a) 式 I I

10

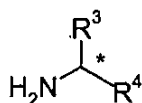
【化 5】



II

のカルボニル化合物を、式 I I I

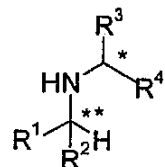
【化 6】



III

のアミンと反応させて式 I

【化 7】



I

20

30

のアミンを得る工程、その際、不均一イミノ化触媒、水素化触媒および水素の存在下で前記反応を行い、その際、不均一イミノ化触媒は、 TiO_2 、 ZrO_2 、モンモリロナイトを代表とするケイ酸塩、及びケイ素を含む混合酸化物から成る群から選択される

〔式中、

R^1 および R^2 は異なり、それぞれが1～6個の炭素原子を有しかつ場合によりヘテロ原子を含んでもよい有機基であり、

R^3 は、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ -アルキル基であり、ならびに

R^4 は、部分的または完全にハロゲン化されていてもよく、および/またはシアノ、ニトロ、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ -アルキル、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ -ハロアルキル、ヒドロキシル、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ -ヒドロキシアルキル、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ -アルコキシ、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ -ハロアルコキシ、ヒドロキシカルボニル、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ -アルコキシカルボニル、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ -アルキルアミノ、ジ($\text{C}_1 - \text{C}_6$ -アルキル)アミノ、アリールおよびアリール($\text{C}_1 - \text{C}_6$ -アルキル)の群の内の1～3個の基を有してもよいアリール基であり；

かつ

* はSまたはR立体配置を表し、および

** はSおよび/またはR立体配置を表す〕と、

b) および工程 a) から得られた式 I のアミンを引き続き水素化分解により開裂する工程とを包含する方法。

40

50

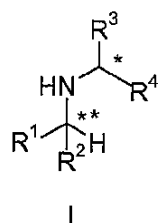
【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、式 I

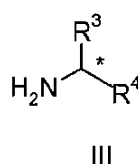
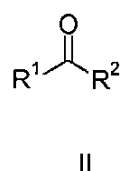
【化 1】



10

のアミンを、式 I I のカルボニル化合物を式 I I I のアミンと反応させることにより

【化 2】



[式中、

R¹およびR²は異なり、それぞれが1～20個の炭素原子を有しかつ場合によりヘテロ原子を含むこともできる有機基であり、

R³は、C₁-C₆-アルキル基であり、ならびに

R⁴は、部分的または完全にハロゲン化されてもよければ、かつ/またはシアノ、ニトロ、C₁-C₆-アルキル、C₁-C₆-ハロアルキル、ヒドロキシル、C₁-C₆-ヒドロキシアルキル、C₁-C₆-アルコキシ、C₁-C₆-ハロアルコキシ、ヒドロキシカルボニル、C₁-C₆-アルコキシカルボニル、C₁-C₆-アルキルアミノ、ジ(C₁-C₆-アルキル)アミノ、アリールおよびアリール(C₁-C₆-アルキル)の群の内の1～3個の基を有してもよいアリール基であり；

ならびに

*はSまたはR立体配置を表し、および

**はSおよび/またはR立体配置を表す]、

製造する方法であって、

不均一イミノ化触媒、水素化触媒および水素の存在下で前記反応を行う段階を含む方法に関する。

【0002】

アミンは、医薬品および作物保護の分野における活性成分の重要な合成単位である。(アミノ窒素上の置換基がキラリティを有する)キラルアミンの場合は、1つの立体異性体型(R型またはS型)のみが適切であることが多く、あるいはキラル中心が2つある場合は、ジアステレオマー型(RR、RS、SR、SS)の内の1つのみが適切である。

【0003】

そのため、アミンの製造および反応においては、高い立体選択性またはジアステレオ選択性が望まれる。

【0004】

例えば、EP-A-443606には、2つのキラル中心を含むアミノ化合物を得るための(プロキラル)ケトンとキラルアミンの反応について記載されている。EP-A 1640358およびWO2006/008171の教示によれば、この反応は、水素化触媒およびルイス酸の存在下で行われる。この合成の1つの短所は、ルイス酸を超化学量論的に使用するため、不経済であり、反応後にルイス酸を廃棄しなければならない点である。

50

【 0 0 0 5 】

そのため、本発明の目的は、プロキラルケトンをキラルアミンと反応させることによって2つのキラル中心を有するアミノ化合物を製造するきわめて簡単で安価な方法であって、得られたアミンが最大の立体選択性を有さなければならず、反応生成物が容易に生成かつ精製され、触媒がきわめて簡単な方法で再利用可能な方法を提供することであった。

【 0 0 0 6 】

従って、冒頭に定義した方法を見出した。

【 0 0 0 7 】

反応物

本発明の方法においては、式 I I のカルボニル化合物を式 I I I のアミンと反応させる

10

【 0 0 0 8 】

式 I I (そして当然ながらこれに対応して同様に式 I の生成物) の R 1 基および R 2 基はそれぞれ別々に、1 ~ 20 個の炭素原子、好ましくは1 ~ 10 個の炭素原子を有しかつ場合によりヘテロ原子を含むこともできる有機基である。好適な一実施形態において、R 1 および R 2 は、ヘテロ原子を一切含まず、それぞれが炭化水素基、とりわけ脂肪族炭化水素基、最も好ましくはアルキル基である。

【 0 0 0 9 】

R 1 基および R 2 基の例としては：

C₁ - C₆ - アルキル、C₃ - C₆ - シクロアルキル、C₂ - C₆ - アルケニル、C₂ - C₆ - アルキニル、C₂ - C₆ - ハロアルケニル、C₂ - C₆ - ハロアルキニル、C₁ - C₆ - アルコキシカルボニル、C₃ - C₆ - アルケニルオキシカルボニル、C₃ - C₆ - アルキニルオキシカルボニル、アミノカルボニル、C₁ - C₆ - アルキルアミノカルボニル、C₃ - C₆ - アルケニルアミノカルボニル、C₃ - C₆ - アルキニルアミノカルボニル、C₁ - C₆ - アルキルスルホニルアミノカルボニル、ジ(C₁ - C₆ - アルキル) - アミノカルボニル、N - (C₃ - C₆ - アルケニル) - N - (C₁ - C₆ - アルキル) アミノカルボニル、N - (C₃ - C₆ - アルキニル) - N - (C₁ - C₆ - アルキル) - アミノカルボニル、N - (C₁ - C₆ - アルコキシ) - N - (C₁ - C₆ - アルキル) - アミノカルボニル、N - (C₃ - C₆ - アルケニル) - N - (C₁ - C₆ - アルコキシ) アミノカルボニル、N - (C₃ - C₆ - アルキニル) - N - (C₁ - C₆ - アルコキシ) - アミノカルボニル、(C₁ - C₆ - アルキル) アミノ

20

30

[ここで、前記アルキル基、シクロアルキル基およびアルコキシ基は、部分的または完全にハロゲン化されてもよければ、かつ/または以下の基(すなわち、シアノ、ヒドロキシ、C₁ - C₄ - アルキル、C₃ - C₆ - シクロアルキル、C₁ - C₆ - アルコキシ - C₁ - C₄ - アルキル、C₁ - C₄ - アルコキシ - C₁ - C₄ - アルコキシ - C₁ - C₄ - アルキル、C₁ - C₄ - アルコキシ、C₁ - C₄ - アルキルチオ、アミノ、C₁ - C₄ - アルキルアミノ、ジ(C₁ - C₄ - アルキル) アミノ、C₁ - C₄ - アルキルカルボニルアミノ、ヒドロキシカルボニル、C₁ - C₄ - アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、C₁ - C₄ - アルキルアミノカルボニル、ジ(C₁ - C₄ - アルキル) アミノカルボニル、またはC₁ - C₄ - アルキルカルボニルオキシ) の内の1 ~ 3 個を有してもよい]；

40

アリール、アリール - C₁ - C₄ - アルキル、アリール - C₂ - C₄ - アルケニル、アリール - C₂ - C₄ - アルキニル、アリール - C₁ - C₄ - ハロアルキル、アリール - C₂ - C₄ - ハロアルケニル、アリール - C₃ - C₄ - ハロアルキニル、アリール - C₁ - C₄ - ヒドロキシアルキル、アリールカルボニルオキシ - C₁ - C₄ - アルキル、アリールオキシカルボニル - C₁ - C₄ - アルキル、アリールオキシ - C₁ - C₄ - アルキル、アリールアミノ - C₁ - C₄ - アルキル、アリールチオ - C₁ - C₄ - アルキル、アリールスルフィニル - C₁ - C₄ - アルキル、アリールスルホニル - C₁ - C₄ - アルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル - C₁ - C₄ - アルキル、ヘテロシクリル - C₂ - C₄ - アルケニル、ヘテロシクリル - C₂ - C₄ - アルキニル、ヘテロシクリル - C₁ - C₄ - ハロアルキル、ヘテロシクリル - C₂

50

- C₄ - ハロアルケニル、ヘテロシクリル - C₃ - C₄ - ハロアルキニル、ヘテロシクリル
 - C₁ - C₄ - ヒドロキシアシル、ヘテロシクリルカルボニルオキシ - C₁ - C₄ - アルキ
 ル、ヘテロシクリルオキシカルボニル - C₁ - C₄ - アルキル、ヘテロシクリルオキシ - C₁ - C₄ - アルキル、ヘテロシクリルアミノ - C₁ - C₄ - アルキルヘテロシクリルチオ - C₁ - C₄ - アルキル、ヘテロシクリルスルフィニル - C₁ - C₄ - アルキル、ヘテロシクリル
 スルホニル - C₁ - C₄ - アルキル

[ここで、前記アリール基およびヘテロシクリル基は、部分的または完全にハロゲン化されてもよければ、かつ/またはシアノ、ニトロ、C₁ - C₆ - アルキル、C₁ - C₆ - ハロアルキル、ヒドロキシル、C₁ - C₆ - ヒドロキシアシル、ヒドロキシカルボニル - C₁ - C₆ - アルキル、C₁ - C₆ - アルコキシカルボニル - C₁ - C₆ - アルキル、C₁ - C₆ - アルコキシ、C₁ - C₆ - ハロアルコキシ、ヒドロキシカルボニル、C₁ - C₆ - アルコキシカルボニル、ヒドロキシカルボニル - C₁ - C₆ - アルコキシ、C₁ - C₆ - アルコキシカルボニル - C₁ - C₆ - アルコキシ、アミノ、C₁ - C₆ - アルキルアミノ、ジ(C₁ - C₆ - アルキル)アミノ、C₁ - C₆ - アルキルスルホニルアミノ、C₁ - C₆ - ハロアルキルスルホニルアミノ、(C₁ - C₆ - アルキル)アミノカルボニルアミノ、ジ(C₁ - C₆ - アルキル)アミノカルボニルアミノ、アリール、およびアリール(C₁ - C₆ - アルキル)の群の内の1 ~ 3個の基を有してもよい]

が挙げられる。

【0010】

R¹基およびR²基は異なる。

【0011】

式III(そして当然ながらこれに対応して同様に式Iの生成物)において、R³基およびR⁴基は、以下の通り定義される:

R³はC₁ - C₆ - アルキル基であり、かつ

R⁴は、部分的または完全にハロゲン化されてもよければ、かつ/またはシアノ、ニトロ、C₁ - C₆ - アルキル、C₁ - C₆ - ハロアルキル、ヒドロキシル、C₁ - C₆ - ヒドロキシアシル、C₁ - C₆ - アルコキシ、C₁ - C₆ - ハロアルコキシ、ヒドロキシカルボニル、C₁ - C₆ - アルコキシカルボニル、C₁ - C₆ - アルキルアミノ、ジ(C₁ - C₆ - アルキル)アミノ、アリール、およびアリール(C₁ - C₆ - アルキル)の群の内の1 ~ 3個の基を有してもよいアリール基である。

【0012】

R³は、好ましくはメチル基である。

【0013】

R⁴は、好ましくはフェニル基または1 - ナフチル基である。

【0014】

式Iまたは式IIIの*は、化合物がS立体配置か、あるいはR立体配置のいずれかに存在することを意味する。そのため、化合物は異性体混合物ではなく、立体特異的配置である。

【0015】

式Iの**は、S立体配置および/またはR立体配置を表し;すなわち、化合物は、この部位における両立体配置の比率で存在することができる。

【0016】

カルボニル化合物IIおよびアミンIIIは、反応においていかなる量でも使用することができる。いずれかの成分を過剰に使用すると、未転化分を反応混合物から後で除去することが必要となるが、最適な反応のため、かつ/またはコストの面から、2つの内のいずれかの成分を過剰に使用するのが有利な場合がある。

【0017】

触媒

反応は、不均一イミノ化触媒の存在下で行われる。イミノ化触媒は、対応するイミノ化合物へのカルボニル化合物の転化を触媒する。

【0018】

本発明のきわめて重要な特徴は、イミノ化触媒が不均一であること、すなわち、イミノ化触媒が反応条件下で固体であり、従って反応の出発材料とは異なる相で存在することである。対照的に、均一イミノ化触媒は、EP-A 1 6 4 0 3 5 8またはWO 2 0 0 6 / 0 0 8 1 7 1に詳述する通り、出発材料に溶解されるか、または出発材料とともに溶媒に溶解され、すなわち、出発材料（均一触媒）と同じ相に存在する。

【0019】

不均一イミノ化触媒は、好ましくは融点が200（1パール）を超える固体を含む。前記イミノ化触媒は、好ましくは粉末または粒状材料の形態で存在する。

【0020】

不均一イミノ化触媒は、好ましくは無機酸化物または混合酸化物を含む。

【0021】

酸化物の例としては、 TiO_2 および ZrO_2 が挙げられる。

【0022】

具体的には、これらは珪酸塩を含むか、またはケイ素を含む混合酸化物を含む。

【0023】

具体的には、珪酸塩、とりわけアルミニウム、カルシウム、マグネシウム、ナトリウム、カリウムなどの金属原子を含む珪酸塩が適切である。

【0024】

一例としてはモンモリロナイトがある。モンモリロナイトは、一般的に $(Na, Ca)_{0.3}(Al, Mg)_2Si_4(OH)_2 \cdot 4H_2O$ の組成を有する。

【0025】

好ましくは、イミノ化触媒は、出発化合物IIおよびIIIの全質量の100質量部に付き、0.1～20質量部、より好ましくは1～15質量部、最も好ましくは2～10質量部の量で使用される。

【0026】

また、水素化触媒の存在下においても反応は生じる。

【0027】

適切な水素化触媒は、水素化に使用されるすべての触媒である。

【0028】

有用な活性触媒成分としては、とりわけ金属または金属酸化物が挙げられる。これらの金属としては、白金、パラジウム、ロジウム、ルテニウムなどの貴金属、およびニッケル、コバルト、銅、亜鉛などのその他の金属が挙げられる。

【0029】

適切な酸化物は、とりわけニッケル、コバルト、銅、亜鉛の酸化物である。

【0030】

水素化触媒は活性触媒成分のみで構成されてもよく、好適な一実施形態において、活性触媒成分は、不活性担体（担体触媒）に塗布される。担体は、酸化アルミニウム、酸化ケイ素、二酸化チタンまたは炭酸カルシウムなどの通例の担体を含んでもよい。

【0031】

好適な水素化触媒は、イミノ化触媒のように、同様の不均一触媒であり、担体触媒が特に好ましい。

【0032】

水素化触媒としては、不均一銅触媒、とりわけ担体銅触媒が特に好ましい。

【0033】

そのため、本発明の反応は、好ましくは不均一銅触媒の存在下で行われる。

【0034】

好ましくは、この不均一銅触媒は、触媒の全質量に対して、銅を0.1～95質量%；

ニッケル、コバルトおよび亜鉛の群から選択される少なくとも1種の金属を0.1～85

10

20

30

40

50

質量%；

鉄、ロジウム、ルテニウム、パラジウム、白金、イリジウム、オスミウム、銀、金、モリブデン、タングステン、レニウム、カドミウム、鉛、マンガン、スズ、クロム、リチウム、ナトリウム、カリウム、セシウム、マグネシウム、バリウム、リン、ヒ素、アンチモン、ビスマス、セレンおよびテルルの群から選択される少なくとも1種の助触媒を0～5質量%

(但し、質量%の合計は100%を超えない)

含む。

【0035】

一般的に、不均一銅触媒は担体物質を含む。有用な担体物質としては、例えば活性炭素、黒鉛もしくはカーボンブラックなどの炭素、または多孔質金属酸化物が挙げられる。適切な多孔質金属酸化物の例としては、酸化アルミニウム、二酸化ケイ素、アルミノ珪酸塩、二酸化チタン、二酸化ジルコニウム、酸化マグネシウム、またはこれらの混合物であり、好ましくは酸化アルミニウム、二酸化チタンおよび二酸化ジルコニウムがある。しかし、担体物質として、リン酸アルミニウム、ムライト、珪藻土、ボーキサイトおよびアルミン酸カルシウムを使用することも可能である。

【0036】

具体的には、不均一銅触媒の上述の触媒活性金属および助触媒(該当する場合)の全質量は、その全質量に対して、多くても95質量%、好ましくは多くても90質量%である。

【0037】

一実施形態において、この不均一銅触媒は、触媒の全質量に対して、銅を0.1～90質量%；

ニッケル、コバルトおよび亜鉛の群から選択される少なくとも1種の金属を0.1～80質量%；

鉄、ロジウム、ルテニウム、パラジウム、白金、イリジウム、オスミウム、銀、金、モリブデン、タングステン、レニウム、カドミウム、鉛、マンガン、スズ、クロム、リチウム、ナトリウム、カリウム、セシウム、マグネシウム、バリウム、リン、ヒ素、アンチモン、ビスマス、セレンおよびテルルの群から選択される少なくとも1種の助触媒を0～5質量%

含む。

【0038】

具体的には、この不均一銅触媒は、触媒の全質量に対して、銅を2～85質量%；

ニッケル、コバルトおよび亜鉛の群から選択される少なくとも1種の金属を0.1～80質量%；

鉄、ロジウム、ルテニウム、パラジウム、白金、イリジウム、オスミウム、銀、金、モリブデン、タングステン、レニウム、カドミウム、鉛、マンガン、スズ、クロム、リチウム、ナトリウム、カリウム、セシウム、マグネシウム、バリウム、リン、ヒ素、アンチモン、ビスマス、セレンおよびテルルの群から選択される少なくとも1種の助触媒を0～5質量%

含む。

【0039】

さらなる一実施形態において、この不均一銅触媒は、触媒の全質量に対して、銅を2～50質量%；

ニッケルおよびコバルトの群から選択される少なくとも1種の金属を0～30質量%；

亜鉛を0.5～50質量%；

鉄、ロジウム、ルテニウム、パラジウム、白金、イリジウム、オスミウム、銀、金、モリブデン、タングステン、レニウム、カドミウム、鉛、マンガン、スズ、クロム、リチウム、ナトリウム、カリウム、セシウム、マグネシウム、バリウム、リン、ヒ素、アンチモン

10

20

30

40

50

、ビスマス、セレンおよびテルルの群から選択される少なくとも１種の助触媒を０～５質量％含む。

【００４０】

好ましくは、この不均一銅触媒は、触媒の全質量に対して、銅を５～４０質量％；

ニッケルおよびコバルトの群から選択される少なくとも１種の金属を０～３０質量％；

亜鉛を５～５０質量％；

鉄、ロジウム、ルテニウム、パラジウム、白金、イリジウム、オスミウム、銀、金、モリブデン、タングステン、レニウム、カドミウム、鉛、マンガン、スズ、クロム、リチウム、ナトリウム、カリウム、セシウム、マグネシウム、バリウム、リン、ヒ素、アンチモン、ビスマス、セレンおよびテルルの群から選択される少なくとも１種の助触媒を０～５質量％

含む。

【００４１】

具体的には、この不均一銅触媒は、触媒の全質量に対して、

銅を１０～３５質量％；

ニッケルおよびコバルトの群から選択される少なくとも１種の金属を０～３０質量％；

亜鉛を１０～４５質量％；

鉄、ロジウム、ルテニウム、パラジウム、白金、イリジウム、オスミウム、銀、金、モリブデン、タングステン、レニウム、カドミウム、鉛、マンガン、スズ、クロム、リチウム、ナトリウム、カリウム、セシウム、マグネシウム、バリウム、リン、ヒ素、アンチモン、ビスマス、セレンおよびテルルの群から選択される少なくとも１種の助触媒を０～５質量％

含む。

【００４２】

より好ましくは、この不均一銅触媒は、触媒の全質量に対して、

銅を１０～３５質量％；

亜鉛を１０～４０質量％；

鉄、ロジウム、ルテニウム、パラジウム、白金、イリジウム、オスミウム、銀、金、モリブデン、タングステン、レニウム、カドミウム、鉛、マンガン、スズ、クロム、リチウム、ナトリウム、カリウム、セシウム、マグネシウム、バリウム、リン、ヒ素、アンチモン、ビスマス、セレンおよびテルルの群から選択される少なくとも１種の助触媒を０～５質量％

含む。

【００４３】

具体的には、この銅触媒は、好ましくは、触媒活性金属として銅およびニッケルのみを、触媒の全質量に対して、とりわけいずれの場合も（但しそれぞれ別々に）５～５０質量％、より好ましくは１０～４５質量％、とりわけ好ましくは２０～４０質量％含む。有用な担体物質は、好ましくは多孔質金属酸化物、とりわけ酸化アルミニウム、二酸化チタンまたは二酸化ジルコニウムである。

【００４４】

さらなる一実施形態において、この不均一銅触媒は、触媒の全質量に対して、

銅を２～５０質量％；

ニッケルを０．１～７０質量％；

コバルトおよび亜鉛の群から選択される少なくとも１種の金属を０～２０質量％；

鉄、ロジウム、ルテニウム、パラジウム、白金、イリジウム、オスミウム、銀、金、モリブデン、タングステン、レニウム、カドミウム、鉛、マンガン、スズ、クロム、リチウム、ナトリウム、カリウム、セシウム、マグネシウム、バリウム、リン、ヒ素、アンチモン、ビスマス、セレンおよびテルルの群から選択される少なくとも１種の助触媒を０～５質

10

20

30

40

50

量 %

含む。

【 0 0 4 5 】

好ましくは、この不均一銅触媒は、触媒の全質量に対して、

銅を 2 ~ 4 0 質量 % ;

ニッケルを 1 ~ 6 5 質量 % ;

コバルトおよび亜鉛の群から選択される少なくとも 1 種の金属を 0 ~ 1 0 質量 % ;

鉄、ロジウム、ルテニウム、パラジウム、白金、イリジウム、オスミウム、銀、金、モリブデン、タングステン、レニウム、カドミウム、鉛、マンガン、スズ、クロム、リチウム、ナトリウム、カリウム、セシウム、マグネシウム、バリウム、リン、ヒ素、アンチモン、ビスマス、セレンおよびテルルの群から選択される少なくとも 1 種の助触媒を 0 ~ 5 質量 %

含む。

【 0 0 4 6 】

具体的には、この不均一銅触媒は、触媒の全質量に対して、

銅を 2 ~ 2 5 質量 % ;

ニッケルを 3 ~ 6 0 質量 % ;

コバルトおよび亜鉛の群から選択される少なくとも 1 種の金属を 0 ~ 1 0 質量 % ;

鉄、ロジウム、ルテニウム、パラジウム、白金、イリジウム、オスミウム、銀、金、モリブデン、タングステン、レニウム、カドミウム、鉛、マンガン、スズ、クロム、リチウム、ナトリウム、カリウム、セシウム、マグネシウム、バリウム、リン、ヒ素、アンチモン、ビスマス、セレンおよびテルルの群から選択される少なくとも 1 種の助触媒を 0 ~ 5 質量 %

含む。

【 0 0 4 7 】

より好ましくは、この不均一銅触媒は、触媒の全質量に対して、

銅を 2 ~ 2 5 質量 % ;

ニッケルを 3 ~ 5 0 質量 % ;

鉄、ロジウム、ルテニウム、パラジウム、白金、イリジウム、オスミウム、銀、金、モリブデン、タングステン、レニウム、カドミウム、鉛、マンガン、スズ、クロム、リチウム、ナトリウム、カリウム、セシウム、マグネシウム、バリウム、リン、ヒ素、アンチモン、ビスマス、セレンおよびテルルの群から選択される少なくとも 1 種の助触媒、好ましくはモリブデンを 0 ~ 5 質量 %

含む。

【 0 0 4 8 】

この銅触媒は、好ましくは、触媒活性金属として銅およびニッケルのみを、触媒の全質量に対して、とりわけいずれの場合も（但しそれぞれ別々に）2 ~ 1 5 質量 %、より好ましくは 2 ~ 1 0 質量 %、とりわけ好ましくは 3 ~ 8 質量 % 含む。有用な担体物質は、好ましくは多孔質金属酸化物、とりわけ酸化アルミニウム、二酸化チタンまたは二酸化ジルコニウムである（He : いずれの場合も TiO_2 に対して 5 質量 % の例）。

【 0 0 4 9 】

同様に好ましくは、この銅触媒は、触媒活性金属または助触媒として銅、ニッケルおよびモリブデンのみを、触媒の全質量に対して、とりわけ 2 ~ 2 5 質量 %（銅）、2 0 ~ 6 0 質量 %（ニッケル）、0 . 0 1 ~ 5 質量 %（モリブデン）、より好ましくは 5 ~ 2 0 質量 %（銅）、3 0 ~ 5 0 質量 %（ニッケル）、0 . 1 ~ 2 質量 %（モリブデン）、とりわけ好ましくは 1 0 ~ 1 5 質量 %（銅）、3 5 ~ 4 5 質量 %（ニッケル）、0 . 5 ~ 1 . 5 質量 %（モリブデン）含む。有用な担体物質は、好ましくは多孔質金属酸化物、とりわけ酸化アルミニウム、二酸化チタンまたは二酸化ジルコニウムである。

【 0 0 5 0 】

さらなる一実施形態において、この不均一銅触媒は、触媒の全質量に対して、

10

20

30

40

50

銅を 2 ~ 4 0 質量 % ;

ニッケルおよびコバルトの群から選択される少なくとも 1 種の金属を 0 . 1 ~ 8 0 質量 % ;

鉄、ロジウム、ルテニウム、パラジウム、白金、イリジウム、オスミウム、銀、金、モリブデン、タングステン、レニウム、カドミウム、鉛、マンガン、スズ、クロム、リチウム、ナトリウム、カリウム、セシウム、マグネシウム、バリウム、リン、ヒ素、アンチモン、ビスマス、セレンおよびテルルの群から選択される少なくとも 1 種の助触媒を 0 ~ 5 質量 %

含む。

【 0 0 5 1 】

好ましくは、この不均一銅触媒は、触媒の全質量に対して、銅を 2 ~ 4 0 質量 % ;

ニッケルを 0 . 1 ~ 4 0 質量 % ;

コバルトを 0 . 1 ~ 4 0 質量 % ;

鉄、ロジウム、ルテニウム、パラジウム、白金、イリジウム、オスミウム、銀、金、モリブデン、タングステン、レニウム、カドミウム、鉛、マンガン、スズ、クロム、リチウム、ナトリウム、カリウム、セシウム、マグネシウム、バリウム、リン、ヒ素、アンチモン、ビスマス、セレンおよびテルルの群から選択される少なくとも 1 種の助触媒を 0 ~ 5 質量 %

含む。

【 0 0 5 2 】

具体的には、この不均一銅触媒は、触媒の全質量に対して、銅を 2 ~ 3 0 質量 % ;

ニッケルを 0 . 5 ~ 3 5 質量 % ;

コバルトを 0 . 5 ~ 3 5 質量 % ;

鉄、ロジウム、ルテニウム、パラジウム、白金、イリジウム、オスミウム、銀、金、モリブデン、タングステン、レニウム、カドミウム、鉛、マンガン、スズ、クロム、リチウム、ナトリウム、カリウム、セシウム、マグネシウム、バリウム、リン、ヒ素、アンチモン、ビスマス、セレンおよびテルルの群から選択される少なくとも 1 種の助触媒を 0 ~ 5 質量 %

含む。

【 0 0 5 3 】

より好ましくは、この不均一銅触媒は、触媒の全質量に対して、銅を 2 ~ 2 0 質量 % ;

ニッケルを 1 ~ 3 0 質量 % ;

コバルトを 1 ~ 3 0 質量 % ;

鉄、ロジウム、ルテニウム、パラジウム、白金、イリジウム、オスミウム、銀、金、モリブデン、タングステン、レニウム、カドミウム、鉛、マンガン、スズ、クロム、リチウム、ナトリウム、カリウム、セシウム、マグネシウム、バリウム、リン、ヒ素、アンチモン、ビスマス、セレンおよびテルルの群から選択される少なくとも 1 種の助触媒を 0 ~ 5 質量 %

含む。

【 0 0 5 4 】

好ましくは、この銅触媒は、触媒活性金属として銅、ニッケルおよびコバルトのみを、触媒の全質量に対して、とりわけ 2 ~ 2 5 質量 % (銅) および 1 ~ 3 5 質量 % (いずれの場合もニッケルおよびコバルトをそれぞれ別個に)、より好ましくは 2 ~ 2 0 質量 % (銅) および 1 0 ~ 3 0 質量 % (いずれの場合もニッケルおよびコバルトをそれぞれ別個に)、とりわけ好ましくは 5 ~ 1 5 質量 % (銅) および 1 5 ~ 2 5 質量 % (いずれの場合もニッケルおよびコバルトをそれぞれ別個に) 含む。有用な担体物質は、好ましくは多孔質金属酸化物、とりわけ酸化アルミニウム、二酸化チタンまたは二酸化ジルコニウムである (

10

20

30

40

50

H e : T i O₂またはZ r O₂に対して1 1 / 2 1 / 2 1 質量%の例)。

【0055】

同様に具体的には、この銅触媒は、触媒活性金属として銅、ニッケルおよびコバルトのみを、触媒の全質量に対して、より好ましくは2 ~ 1 0 質量% (銅) および2 ~ 5 質量% (いずれの場合もニッケルおよびコバルトをそれぞれ別個に)、とりわけ好ましくは2 ~ 5 質量% (銅) および2 ~ 5 質量% (いずれの場合もニッケルおよびコバルトをそれぞれ別個に) 含む。有用な担体物質は、好ましくは多孔質金属酸化物、とりわけ酸化アルミニウム、二酸化チタンまたは二酸化ジルコニウムである。

【0056】

さらなる一実施形態において、この不均一銅触媒は、触媒の全質量に対して、
銅を2 ~ 4 0 質量% ;

10

コバルトを0 . 1 ~ 8 0 質量% ;

鉄、ロジウム、ルテニウム、パラジウム、白金、イリジウム、オスミウム、銀、金、モリブデン、タングステン、レニウム、カドミウム、鉛、マンガン、スズ、クロム、リチウム、ナトリウム、カリウム、セシウム、マグネシウム、バリウム、リン、ヒ素、アンチモン、ビスマス、セレンおよびテルルの群から選択される少なくとも1種の助触媒を0 ~ 5 質量%

含む。

【0057】

具体的には、この不均一銅触媒は、触媒の全質量に対して、

20

銅を2 ~ 2 0 質量% ;

コバルトを2 ~ 2 0 質量% ;

鉄、ロジウム、ルテニウム、パラジウム、白金、イリジウム、オスミウム、銀、金、モリブデン、タングステン、レニウム、カドミウム、鉛、マンガン、スズ、クロム、リチウム、ナトリウム、カリウム、セシウム、マグネシウム、バリウム、リン、ヒ素、アンチモン、ビスマス、セレンおよびテルルの群から選択される少なくとも1種の助触媒を0 ~ 5 質量%

含む。

【0058】

より好ましくは、この不均一銅触媒は、触媒の全質量に対して、

30

銅を2 ~ 1 5 質量% ;

コバルトを2 ~ 1 5 質量% ;

鉄、ロジウム、ルテニウム、パラジウム、白金、イリジウム、オスミウム、銀、金、モリブデン、タングステン、レニウム、カドミウム、鉛、マンガン、スズ、クロム、リチウム、ナトリウム、カリウム、セシウム、マグネシウム、バリウム、リン、ヒ素、アンチモン、ビスマス、セレンおよびテルルの群から選択される少なくとも1種の助触媒を0 ~ 5 質量%

含む。

【0059】

この銅触媒は、好ましくは、触媒活性金属として銅およびコバルトのみを、触媒の全質量に対して、とりわけいずれの場合も (但しそれぞれ別々に) 2 ~ 1 5 質量%、より好ましくは3 ~ 1 0 質量%、とりわけ好ましくは3 ~ 8 質量% 含む。有用な担体物質は、好ましくは多孔質金属酸化物、とりわけ酸化アルミニウム、二酸化チタンまたは二酸化ジルコニウムである。

40

【0060】

さらなる一実施形態において、この不均一銅触媒は、触媒の全質量に対して、

銅を5 ~ 4 0 質量% ;

コバルトを2 0 ~ 8 0 質量% ;

鉄、ロジウム、ルテニウム、パラジウム、白金、イリジウム、オスミウム、銀、金、モリブデン、タングステン、レニウム、カドミウム、鉛、マンガン、スズ、クロム、リチウム

50

、ナトリウム、カリウム、セシウム、マグネシウム、バリウム、リン、ヒ素、アンチモン、ビスマス、セレンおよびテルルの群から選択される少なくとも１種の助触媒を０～１０質量％含む。

【００６１】

より好ましくは、この不均一銅触媒は、触媒の全質量に対して、

銅を１０～２５質量％；

コバルトを４０～７０質量％；

鉄、ロジウム、ルテニウム、パラジウム、白金、イリジウム、オスミウム、銀、金、モリブデン、タングステン、レニウム、カドミウム、鉛、マンガン、スズ、クロム、リチウム、ナトリウム、カリウム、セシウム、マグネシウム、バリウム、リン、ヒ素、アンチモン、ビスマス、セレンおよびテルルの群から選択される少なくとも１種の助触媒、好ましくはモリブデン、マンガンおよびリンを０．１～８質量％

含む。

【００６２】

この銅触媒は、好ましくは、触媒活性金属または助触媒として銅、コバルト、モリブデンおよびマンガンのみを、触媒の全質量に対して、とりわけ５～４０質量％（銅）、３０～８０質量％（コバルト）および０．１～１０質量％（いずれの場合もモリブデンおよびマンガンをそれぞれ別個に）、より好ましくは１０～３５質量％（銅）、４０～７５質量％（コバルト）および０．５～８質量％（いずれの場合もモリブデンおよびマンガンをそれぞれ別個に）、とりわけ好ましくは１２～２５質量％（銅）、４５～６０質量％（コバルト）および０．５～７質量％（いずれの場合もモリブデンおよびマンガンをそれぞれ別個に）を含む。

【００６３】

触媒は、典型的には５０～１５０ m^2/g 、好ましくは７０～１３０ m^2/g 、とりわけ７５～１２０ m^2/g のＢＥＴ表面積（ＤＩＮ６６１３１により決定）を有する。触媒の細孔容積（ＤＩＮ６６１３３によるＨｇポロシメトリーにより決定）は、一般的には０．１～０．４ mL/g 、好ましくは０．１５～０．３５ mL/g 、とりわけ０．１５～０．３ mL/g である。

【００６４】

しかし、触媒は、通例の方法でも製造することができる（Ａ．Ｆarkas, in Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, Electronic Release 2000, Chapter 5.3, 5.4, 5.6 to 5.10）。

【００６５】

例えば、仮焼中に特定の担体の酸化物に転化される対応する化合物から、担体を製造することが可能である。この目的には、とりわけ水酸化物、炭酸塩およびカルボン酸塩が適切である。酸化物、あるいは仮焼中に特定の担体の酸化物に転化される対応する前駆体は、それ自体が既知の方法、例えばゾル-ゲル法、沈殿、対応するカルボン酸塩の脱水、乾燥混合、スラリー化または噴霧乾燥により製造することができる。沈殿の場合、典型的には、アルミニウム、チタン、ジルコニウムなどの可溶性塩、例えば対応するハロゲン化物、好ましくは塩化物、アルコキシド、硝酸塩など、好ましくはアルミニウム、チタン、ジルコニウムなどの硝酸塩が使用される。さらには、通例の方法により安定剤を担体に組み込むことも可能である。同様に、担体の成形を容易にする助剤、例えば黒鉛またはステアリン酸を担体に組み込むことも可能であり、この後に成形が行われる。一般的に、押出物、錠剤、球体、破碎片、モノリスなどは、通例の方法により製造される。

【００６６】

仮焼は、典型的には３００～８００、好ましくは５００～６００の温度で、空気または空気と窒素の混合気を用いて行われる。空気または空気／窒素混合気に水蒸気を加えることが有利な場合がある。

【0067】

次いで、本発明の触媒活性金属または助触媒を担体に塗布することができる。典型的には、担体を、対応する金属前駆体もしくは助触媒前駆体の溶液に含浸させるか、または前記溶液で飽和させる。含浸は初期湿潤法により行うことができるが、その場合は、担体の多孔質容積をほとんど同じ容積の含浸溶液で満たし、該当する場合は熟成後に担体を乾燥させるか；あるいは過剰の溶液が使用されるが、この場合、この溶液の体積は、担体の多孔質容積よりも多くなる。この場合は、担体を含浸溶液と混合し、十分な期間攪拌する。過剰な含浸溶液は振盪、遠心分離または濾過により除去する。場合により、酸、中性塩または塩基を添加することが、含浸／飽和を容易にする場合もある。場合により、担体の十分な含浸は、例えば、含浸／飽和中に溶液を加熱するか、表面活性物質を添加するか、または担体を排気することにより達成することができる。さらに、対応する前駆体の溶液を担体に噴霧することも可能である。この場合は、適切な担体を対応する金属前駆体または助触媒前駆体の溶液で処理するが、前記溶液は、担体が前記溶液を吸収するような特性を有する。

10

【0068】

しかし、当業者に既知のその他の製造方法、例えば化学蒸着、ゾル含浸なども可能である。

【0069】

適切な金属前駆体は、ハロゲン化物、とりわけ塩化物、硝酸塩、酢酸塩、アルカリ性炭酸塩、ギ酸塩、シュウ酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩を含めた、対応する可溶性金属塩である。

20

【0070】

金属前駆体または助触媒前駆体は、上述の方法と一緒にまたは連続して塗布することができる。また、ここでは特定の手順を順守することが有利な場合もある。

【0071】

しかし、当業者に既知のその他の製造方法、例えば化学蒸着、ゾル含浸なども可能である。

【0072】

次いで、本発明の触媒活性金属前駆体を塗布した担体を仮焼する。仮焼は、典型的には300～800、好ましくは400～600の温度で、空気または空気と窒素の混合気を用いて行われる。空気または空気／窒素混合気に水蒸気を加えることが有利な場合がある。

30

【0073】

仮焼後、不均一銅触媒は、粉碎により特定の粒径に調整するか、または粉碎した後、黒鉛またはステアリン酸などの成形助剤と混合して、タブレット圧縮機により圧縮物に圧縮し、熱処理することにより適切に調整される。熱処理温度は、一般的に仮焼における温度に対応する。

【0074】

しかし、沈澱法を用いることにより不均一銅触媒を製造することも可能であり、例えば、難溶性の酸素含有担体前駆体化合物または担体自体のスラリーの存在下で、金属または助触媒前駆体を、これらの金属／助触媒を含む塩水溶液から鉱物塩基により共沈させた後、得られた沈殿物を洗浄、乾燥および仮焼することにより製造することも可能である。

40

【0075】

使用する難溶性の酸素含有担体前駆体化合物または担体自体は、例えば酸化物、オキシ水和物、リン酸塩、ホウ酸塩およびケイ酸塩であってもよく、例えば酸化物、オキシ水和物、リン酸塩、ホウ酸塩およびケイ酸塩であってもよく、例えば二酸化ジルコニウム、酸化ジルコニウム水和物、リン酸ジルコニウム、ホウ酸ジルコニウムおよびケイ酸ジルコニウム、二酸化ケイ素、酸化アルミニウム、アルミニウムオキシ水和物、二酸化チタン、ならびに当業者に既知のさらなる化合物であってもよい。難溶性の担体前駆体化合物または担体自体のスラリーは、激しく攪拌しながらこれらの担体前駆体化合物または担体自体の

50

微粉を水に懸濁させることにより製造することができる。これらのスラリーは、難溶性の担体前駆体化合物を塩水溶液から鉱物塩基により沈殿させることによって得るのが有利である。

【0076】

具体的に、本発明の不均一銅触媒は、当該触媒の成分すべてを共沈させることによって製造される。これを行うためには、触媒成分を含む塩水溶液を、高温条件下で、水性の鉱物塩基、とりわけアルカリ金属塩基（例えば、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、炭酸カリウムまたは水酸化カリウム）とともに、沈殿が完了するまで攪拌しながら適切に混合する。使用する塩の種類は通常重要ではなく、というのも、この手順において重要な要素は主に塩の水溶性であるため、これらの比較的高濃度の塩溶液を製造するのに必要となる優れた水溶性が基準となっている。個々の成分の塩を選択するに当たっては、当然ながら、望ましくない沈殿を生じることによってか、または錯体形成により沈殿を複雑化または阻害することによって分解を生じないアニオンを有する塩のみが選択されることが明らかであると考えられる。

10

【0077】

これらの沈殿反応において得られた沈殿物は、一般的には、化学的に不均一であり、とりわけ使用する金属/助触媒の酸化物、酸化物水和物、水酸化物、炭酸塩ならびに不溶性および塩基性塩の混合物から構成される。このことは、沈殿物が熟成される場合、すなわち、該当する場合は高温条件下か空気を流しながら、沈殿後に一定期間沈殿物が静置される場合に、沈殿物の濾過性に好ましいことが明らかになる場合がある。

20

【0078】

これらの沈殿方法により得られた沈殿物を通常通りさらに処理して、本発明の不均一銅触媒を得る。洗浄後、当該触媒を、一般的には80～200、好ましくは100～150で乾燥させた後、仮焼する。仮焼（熱処理）は、一般的には300～800、好ましくは400～600、とりわけ450～550の温度で行われる。

【0079】

仮焼後、不均一銅触媒は、粉碎により特定の粒径に調整するか、または粉碎した後、黒鉛またはステアリン酸などの成形助剤と混合して、タブレット圧縮機により圧縮物に圧縮し、熱処理することにより適切に調整される。熱処理温度は、一般的に仮焼における温度に対応する。

30

【0080】

このように製造された不均一銅触媒は、これらの酸素化合物の混合物の形態で、すなわち、より具体的には酸化物および混合酸化物の形態で、触媒活性金属/助触媒を含む。

【0081】

このように製造された不均一銅触媒は、このように保存することができる。

【0082】

このようにして得られた触媒は、式Iの化合物のジアステレオ選択的水素化で使用する前に活性化することができる。これを行うためには、100～300の温度で水素または水素と窒素の混合気で当該触媒を処理する。この状況では、水素/窒素混合気中の水素含有量が少ない状態から始め、活性化方法の過程で連続してまたは段階的に水素含有量を増加させるのが有利な場合がある。前還元は、例えば、最初に窒素/水素雰囲気中で12～20時間にわたり150～200で行った後、水素雰囲気中でさらに最長約24時間にわたり200～300で継続することができる。

40

【0083】

触媒の活性化は、一般的には、本発明の水素化を行う反応器で行われるが、当該反応器に設置する前に触媒の活性化を行うことも可能である。

【0084】

触媒は、典型的には、本発明の水素化において還元型で使用される。この状況では、還元型で存在する触媒をもう一度活性化するのが有利な場合もある。これを行うためには、水素または水素と不活性気体（例えば、窒素）との混合気を用いて、室温から100、

50

好ましくは150～300の温度で、ならびに10～60バール、好ましくは最高50バールの水素圧で、当該触媒を処理する。この状況では、不活性気体を含まない水素を用いて活性化するのが有利な場合もあるが、水素と不活性気体の混合気を用いて活性化する（その場合、最初に水素/不活性気体混合気を用いて始め、活性化方法の過程で連続して水素含有量を増加させる）のが有利な場合もある。

【0085】

しかし、さらなる事前の活性化を行うことなく式Iのイミンのジアステレオ選択的水素化を行うに当たって、触媒を酸化物型または還元型で使用することも可能である。

【0086】

方法の手順

一般的に反応は溶媒中で行う。しかし、とりわけ式Iのイミンが反応温度で液体である場合には、反応をバルクで行うことも可能である。使用する溶媒は、反応条件下で不活性の溶媒であり、例えば、アルコール類（例えば、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、シクロペンタノール、シクロヘキサノール、エチレングリコール、プロピレングリコールなど）、芳香族炭化水素類（例えば、ベンゼン、トルエン、エチルベンゼン、キシレンなど）、エーテル類（例えば、ジエチルエーテル、メチルtert-ブチルエーテル、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、ジオキサン）、双極性非プロトン性溶媒（例えば、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド、スルホラン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドなど）、またはこれらの混合物）であるが、アルコール類（例えば、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、シクロペンタノール、シクロヘキサノール、エチレングリコール、プロピレングリコールなど、好ましくは、メタノール、エタノールおよびイソプロパノール）または芳香族炭化水素類（例えば、ベンゼン、トルエン、エチルベンゼン、キシレンなど、好ましくは、トルエンまたはエチルベンゼン）またはこれらの混合物中で反応を行うのが好ましい。

【0087】

反応は、典型的には室温から反応混合物の還流温度まで、一般的には室温から200まで、好ましくは50から150までの温度で行われる。

【0088】

反応は、水素の存在下で行い、純水素の存在下で行うこともできれば、あるいは水素を含むガス混合気の存在下で行うことも可能である。

【0089】

水素、または水素を含むガス流の水素は、完全に反応させることもできれば、部分的に反応させることもできる。後者の場合は、場合によりこのガス流を部分的または完全に再利用または循環させるのが有利な場合がある。使用する銅触媒を反応前に活性化させる場合は、このガス流をこの目的に使用することもできる。

【0090】

典型的には、工業銘柄品質の水素が使用される。しかし、水素を含む気体の形態として、すなわち、窒素、ヘリウム、ネオン、アルゴンまたは二酸化炭素（好ましくは、窒素またはアルゴン）などの不活性気体の添加物として、水素を使用することも可能である。

【0091】

反応は、一般的には1～200バール、好ましくは40～150バール、とりわけ50～100バールの圧力で行われる。圧力は所望の圧力まで段階的にまたは連続して増加させることが可能である。

【0092】

本発明の方法は、不連続的に行うこともできれば、半連続的に行うことも、または連続して行うことも可能である。

【0093】

不連続的な方法では、例えば、濾過などを行い、沈殿させて液相を除去することによるか、または遠心分離により、触媒を除去することによって、通例の方法で反応混合物を生

10

20

30

40

50

成し、こうして得られた濾液、上清または遠心分離物から、例えば蒸留することにより溶媒を除去する。場合により、触媒を濾別する場合は、濾過助剤、例えばセライトを使用するのが有利な場合もある。

【 0 0 9 4 】

反応は、例えば、攪拌オートクレーブ、気泡塔、循環反応器、例えばループ反応器または固定床反応器にて液相中で行うことが可能である。

【 0 0 9 5 】

本発明の方法の特定の利点は、不均一イミノ化触媒の再利用性である。触媒は、簡単な方法、例えば濾過により、反応後に除去し、再利用することが可能である。

【 0 0 9 6 】

反応時間は、好ましくは、出発成分の1つの転化が実質的に完了するように選択されるが、早期に停止することもできる。反応は、典型的には0.1～200時間、好ましくは0.1～180時間行われる。

【 0 0 9 7 】

反応は、好ましくは、不足した状態で存在する成分が完全に転化された時に終了するが、完全な転化が達成される前に反応を終了させるのが有利な場合もある。

【 0 0 9 8 】

生成混合物の生成は、当業者に既知の通例の方法で行うことが可能であり、生成物は、例えば蒸留、抽出または結晶化によって得ることができる。

【 0 0 9 9 】

本発明の方法の好適な生成物は、(R)-(1-フェニルエチル)アミンまたは(S)-(1-フェニルエチル)アミンとエチルメチルケトン、メチルイソプロピルケトンまたはアセトフェノンとの反応生成物である。

【 0 1 0 0 】

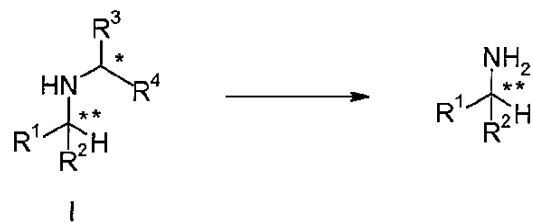
本発明の方法は、式Iの化合物を製造するためのとりわけ簡単で安価な方法である。方法段階の数は、先行技術よりも少なくすることができる。反応手順および生成は簡単である。生成物は高いジアステレオ選択性を有しており、それは、RR/RSとSS/SRのジアステレオ異性体の比率が高値であることにより実施例で認識することができる。

【 0 1 0 1 】

さらなる反応

式Iのアミンを水素化分解により開裂して式VIII

【化3】



[式中、R¹基およびR²基は、それぞれ式Iの化合物について定義する通りである] のキラルアミンを得ることができる。

【 0 1 0 2 】

この反応は、通例の既知の方法で行うことができる。

【 0 1 0 3 】

この水素化分解は、典型的には不活性溶媒、例えば、アルコール類（例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノールもしくはブタノール）、エーテル類（例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサン）、炭化水素類（例えば、トルエンもしくはベンゼン）、またはこれらの混合物中で行われる。水素化分解は、触媒量の白金族金属元素の存在下で、好ましくはPt/CまたはPd/C上で、水素により行うことができる。この場合、一般的に水素は過剰に使用される。反応は、一般的に、室温から反応混合物の還流温度までで、

および標準圧力から200バールまでの圧力で行われる。反応が終了したら、当業者に既知の方法で反応混合物を生成する。しかし、金属水素化物、例えば、水素化アルミニウムリチウム、ボロン酸ナトリウム、シアノボロン酸ナトリウム、ジボランなどによって水素化分解を行うことも可能である。この場合、反応物は一般的に化学量論比で使用される。場合により、金属水素化物を過剰に使用するのが有利な場合もある。反応は、一般的には室温から反応混合物の還流温度までで、標準圧力で行われる。反応が終了したら、当業者に既知の方法で反応混合物を生成する。

【0104】

式ⅠⅠのアミンの水素化分解は、連続して行うこともできれば、半連続的に行うことも、バッチ式に行うことも可能である。

10

【0105】

特許出願のための実施例

原材料：

モンモリロナイトK10：Sigma-Aldrichから入手可能

Pt/C：10%Pt担持炭素担体

DE4428004と類似のNi/Cu/Mo

DE19826396と類似のNi/Co/Cu

試験方法

実施例1～9のジアステレオマー比は、以下の通りに決定した：トリフルオロ酢酸による誘導体化、BGB175カラムでのガスクロマトグラフィ分離。

20

【0106】

実施例10～12のジアステレオマー比は、以下の通りに決定した：トリフルオロ酢酸による誘導体化、Hydrodex beta 6-TBDMカラムでのガスクロマトグラフィ分離。

【0107】

1. 2-ブタノンと(R)-(1-フェニルエチル)アミンまたは(S)-(1-フェニルエチル)アミンとの反応

実施例1

最初に、丸底フラスコに入れたケトンに、(S)-(1-フェニルエチル)アミン、モンモリロナイトK10およびPt/Cを投入し、60℃で1時間攪拌する。その後、転化が完了するまで水素を導入する。

30

【0108】

反応生成物は、式Ⅰ

[式中、R¹=メチル、R²=エチル、R³=メチル、R⁴=フェニル]の化合物である。

【表1】

第1表

実施例	Cat1	担体	Cat [g]	K10	ケトン [g]	アミン [g]	T [°C]	p [bar]	実行時間 [h]	転化率 (イミン) [%]	比 SS/SR
1	Pt (10)	C	2	1,5	216	73	60	ND	4,5	>99	66/34

40

【0109】

実施例2～9

最初に、オートクレーブに入れたケトンに、(R)-(1-フェニルエチル)アミン(第2表)または(S)-(1-フェニルエチル)アミン(第3表)および2種の触媒(イミノ化用モンモリロナイトK10および水素化用貴金属触媒「Cat」)を投入する。オートクレーブを窒素で不活性化し、混合物を所定の温度で1時間攪拌する。オートクレー

50

ブに水素を所望の圧力まで注入し、水素化を数時間（実行時間）行う。最後に、オートクレーブを減圧する。

【 0 1 1 0 】

反応生成物は、式 I

[式中、 R^1 = メチル、 R^2 = エチル、 R^3 = メチル、 R^4 = フェニル]

の化合物である。

【 0 1 1 1 】

【表 2】

実施例	Cat 1	担体	Cat [g]	K10	ケトン [g]	アミン [g]	オートクレーブ サイズ[ml]	T [°C]	p [bar]	実行時間 [h]	転化率 (イミン) [%]	比 RR/RS
2	Ni/Cu/Mo (40/13/1)	ZrO ₂	4	0,6	58	49	300	100	200	24	>99	86/14
3	Ni/Cu/Mo (40/13/1)	ZrO ₂	1,7	0,5	50	42	300	100	70	24	>99	86/14
4	Ni/Co/Cu (21/21/11)	ZrO ₂	1,7	0,5	50	42	300	100	70	24	>99	85/15
5	Pt (10)	C	4	0,6	58	49	300	100	200	24	>99	74/26

第 2 表

【 0 1 1 2 】

10

20

30

40

【表 3】

実施例	Cat 1	担体	Cat [g]	K10	ケトン [g]	アミン [g]	オートクレーブサイズ [ml]	T [°C]	p [bar]	実行時間 [h]	転化率 (イミン) [%]	比 SS/SR
6	Ni/Cu/Mo (40/13/1)	ZrO ₂	4	0,6	58	49	300	100	200	24	>99	92/8
7	Pt (10)	C	4	0,6	58	49	300	100	200	24	>99	74/26
8	Ni/Cu/Mo (40/13/1)	ZrO ₂	5	1	58	49	300	100	100	24	98	92/8
9	Pt (10)	C	1,9	0,6	58	49	300	RT	50	24	>99	63/37

第3表

【0113】

2. 3-メチル-2-ブタノンと(R)-(1-フェニルエチル)アミンまたは(S)-(1-フェニルエチル)アミンとの反応

実施例10~11

最初に、丸底フラスコに入れたケトンに、(R)-(1-フェニルエチル)アミン(第4表)または(S)-(1-フェニルエチル)アミン(第5表)、モンモリロナイトおよびPt/Cを投入し、60℃で1時間攪拌する。その後、転化が完了するまで水素を導入する。

【0114】

反応生成物は、式I

[式中、R¹=メチル、R²=イソプロピル、R³=メチル、R⁴=フェニル]

10

20

30

40

50

の化合物である。

【 0 1 1 5 】

【 表 4 】

第 4 表

実施例	Cat1	担体	Cat [g]	K10	ケトン [g]	アミン [g]	T [°C]	p [bar]	実行時間 [h]	転化率 (イミン) [%]	比 RR/RS
10	Pt (10)	C	8	4	855	601	60	ND	14	>99	84/16

10

【 0 1 1 6 】

【 表 5 】

第5表

実施例	Cat1	担体	Cat [g]	K10	ケトン [g]	アミン [g]	T [°C]	p [bar]	実行時間 [h]	転化率 (イミン) [%]	比 SS/SR
11	Pt (10)	C	4,8	1,5	172	121	60	ND	6	>99	92/8

20

【 0 1 1 7 】

実施例 1 2 ~ 1 8

最初に、オートクレーブに入れたケトンに、(R) - (1 - フェニルエチル) アミン (第 6 表) または (S) - (1 - フェニルエチル) アミン (第 7 表) および 2 種の触媒 (イミノ化用モンモリロナイト K 1 0 および水素化用貴金属触媒「 C a t 」) を投入する。オートクレーブを窒素で不活性化し、混合物を所定の温度で 1 時間攪拌する。オートクレーブに水素を所望の圧力まで注入し、水素化を数時間 (実行時間) 行う。最後に、オートクレーブを減圧する。

30

【 0 1 1 8 】

反応生成物は、式 I

[式中、R¹ = メチル、R² = イソプロピル、R³ = メチル、R⁴ = フェニル]

の化合物である。

【 0 1 1 9 】

【表 6】

実施例	Cat 1	担体	Cat [g]	K10	ケトン [g]	アミン [g]	オートクレー ブサイズ[ml]	T [°C]	p [bar]	実行 時間 [h]	転化率 (イミン) [%]	比 RR/RS
12	Pt (10)	C	2	0,6	50	35,1	300	100	100	24	>99	72/28
13	Pt (10)	C	2	6	50	35,1	300	100	100	24	>99	70/30
14	Ni/Cu/Mo (40/13/1)	ZrO ₂	1,4	0,5	50	35,2	300	100	70	24	>99	96/4
15	Ni/Co/Cu (21/21/11)	ZrO ₂	1,4	0,5	50	35,2	300	100	70	24	>199	98/2

第 6 表

【 0 1 2 0 】

10

20

30

【表 7】

実施例	Cat 1	担体	Cat [g]	K10	ケトン [g]	アミン [g]	オートクレー ブサイズ[ml]	T [°C]	p [bar]	実行 時間 [h]	転化率 (イミン) [%]	比 SS/SR
16	Pt (10)	C	1,9	0,6	69	49	300	60	50	24	>99	83/17
17	Ni/Cu/Mo (40/13/1)	ZrO ₂	5	1	69	49	300	150	200	24	>99	96/4
18	Pt (10)	C	1,9	0,6	69	49	300	60	50	24	>99	82/18

第7表

10

20

30

フロントページの続き

- (74)代理人 100112793
弁理士 高橋 佳大
- (74)代理人 100128679
弁理士 星 公弘
- (74)代理人 100135633
弁理士 二宮 浩康
- (74)代理人 100114890
弁理士 アインゼル・フェリックス＝ラインハルト
- (72)発明者 トビアス シュテーブ
ドイツ連邦共和国 フランケンタール レーベンヴェーク 6
- (72)発明者 ティロ ハーン
ドイツ連邦共和国 キルヒハイムボーランデン ゲーテシュトラッセ 5
- (72)発明者 ヴォルフガング ジーゲル
ドイツ連邦共和国 リンブルガーホーフ ゲーテシュトラッセ 3 4 ベー

審査官 井上 典之

- (56)参考文献 特開平10-330330(JP,A)
特表2002-506844(JP,A)
特開平03-246258(JP,A)
国際公開第2006/030017(WO,A1)
特表2008-506746(JP,A)
特開2002-173472(JP,A)
特開平09-124576(JP,A)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07C 209/
C07C 211/