

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5345932号
(P5345932)

(45) 発行日 平成25年11月20日(2013.11.20)

(24) 登録日 平成25年8月23日(2013.8.23)

(51) Int.Cl.		F I	
C O 7 C 29/145 (2006.01)		C O 7 C 29/145	
C O 7 C 31/38 (2006.01)		C O 7 C 31/38	
C O 7 B 53/00 (2006.01)		C O 7 B 53/00	B
C O 7 B 61/00 (2006.01)		C O 7 B 61/00	3 0 0

請求項の数 24 (全 40 頁)

(21) 出願番号	特願2009-521220 (P2009-521220)	(73) 特許権者	591003013
(86) (22) 出願日	平成19年7月17日 (2007.7.17)		エフ. ホフマン-ラ ロシュ アーゲー
(65) 公表番号	特表2009-544653 (P2009-544653A)		F. HOFFMANN-LA ROCH
(43) 公表日	平成21年12月17日 (2009.12.17)		E AKTIENGESELLSCHAFT
(86) 国際出願番号	PCT/EP2007/057372		T
(87) 国際公開番号	W02008/012240		スイス・シーエイチ-4070バーゼル・
(87) 国際公開日	平成20年1月31日 (2008.1.31)		グレンツァーヘルストラツセ124
審査請求日	平成21年3月25日 (2009.3.25)	(74) 代理人	110001508
(31) 優先権主張番号	06117928.9		特許業務法人 津国
(32) 優先日	平成18年7月27日 (2006.7.27)	(74) 代理人	100078662
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		弁理士 津国 肇
前置審査		(74) 代理人	100131808
			弁理士 柳橋 泰雄
		(74) 代理人	100119079
			弁理士 伊藤 佐保子

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 1, 1, 1-トリフルオロアセトンの不斉水素化

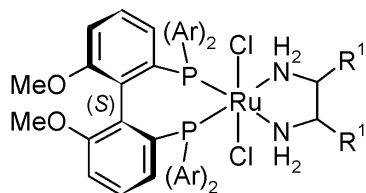
(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

溶媒の不在下での、1, 1, 1-トリフルオロアセトンの不斉水素化による、エナンチオマー的に純粋な(S)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-プロパノールの製造であって、

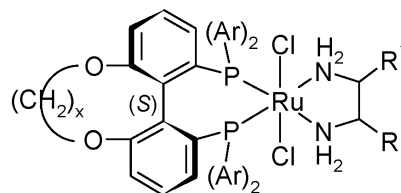
式3、3-1、3-2、3-3または3-4：

【化23】

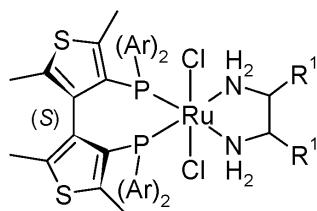


3

又は

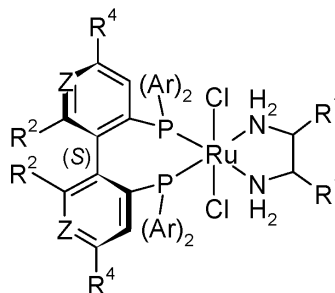


3-1

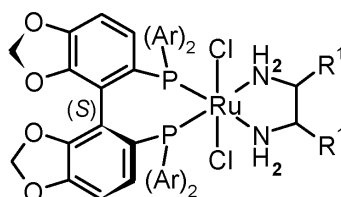


3-2

又は



3-3



3-4

[式中、

Ar は、フェニル、または1つ以上のC₁₋₇-アルキル、C₁₋₇-アルコキシ、フェニル、ジ-C₁₋₇-アルキルアミノ、N-モルホリノもしくはトリ-C₁₋₇-アルキルシリル基で置換されたフェニルであり；

Z は、NまたはC-R³であり；

2つのR¹は、互いに独立して、水素、C₁₋₇-アルキル、シクロアルキルまたはアリールであるか；または、一緒になっている場合は-(CH₂)₄-橋を形成でき；

R²は、C₁₋₇-アルキル、C₁₋₇-アルコキシ、ヒドロキシまたは-OC(O)-C₁₋₇-アルキルであり；

R³およびR⁴は、互いに独立して、水素、C₁₋₇-アルキル、C₁₋₇-アルコキシ、ハロゲンまたはジ-C₁₋₇-アルキルアミノであるか；または、

同じフェニル基に結合しているR²およびR³もしくはR³およびR⁴、または異なるフェニル基に結合している2つのR²は、一緒になって、-X-(CH₂)_n-Y-；または-X-(CF₂)-X-[式中、Xは、OまたはC(O)Oであり、Yは、OまたはN(C₁₋₇-アルキル)であり、そしてnは、1~6の整数である] であるか；または

R²およびR³は、それらが結合している炭素原子と一緒に、ナフチルまたはトラヒドロナフチル環を形成し；そして、

xは、1~6の整数であり、

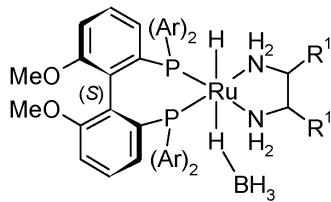
ジアミンが1または2個のキラル中心を含む場合、可能な全ての光学異性体(R,R)、(S,S)、(rac)、(meso)、(R)および(S)が含まれる]、あるいは式4、4-1、4-2または4-3；

10

20

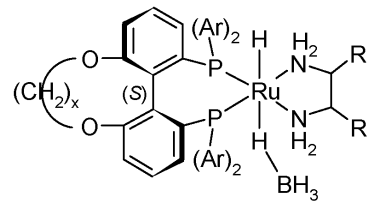
40

【化 3 1】

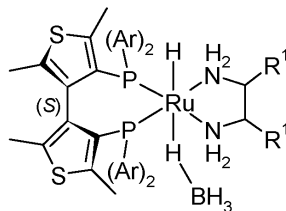


4

又は

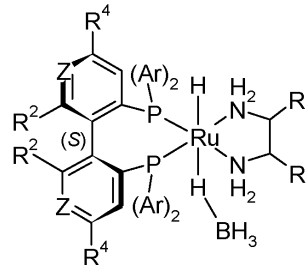


4-1



4-2

又は



4-3

10

[式中、

Ar は、フェニル、または1つ以上のC₁₋₇-アルキル、C₁₋₇-アルコキシ、フェニル、ジ-C₁₋₇-アルキルアミノ、N-モルホリノもしくはトリ-C₁₋₇-アルキルシリル基で置換されたフェニルであり；

Z は、NまたはC-R³であり；

2つのR¹は、互いに独立して、水素、C₁₋₇-アルキル、シクロアルキルまたはアリールであるか；または、一緒になっている場合は-(CH₂)₄-橋を形成でき；

R²は、C₁₋₇-アルキル、C₁₋₇-アルコキシ、ヒドロキシまたは-O-C(O)-C₁₋₇-アルキルであり；

R³およびR⁴は、互いに独立して、水素、C₁₋₇-アルキル、C₁₋₇-アルコキシ、ハロゲンまたはジ-C₁₋₇-アルキルアミノであるか；または、

同じフェニル基に結合しているR²およびR³もしくはR³およびR⁴、または異なるフェニル基に結合している2つのR²は、一緒になって、-X-(CH₂)_n-Y-；または-X-(CF₂)_n-X-[式中、Xは、OまたはC(O)Oであり、Yは、OまたはN(C₁₋₇-アルキル)であり、そしてnは、1~6の整数である]であり；そして、

xは、1~6の整数であり、

ジアミンが1または2個のキラル中心を含む場合、可能な全ての光学異性体(R,R)、(S,S)、(rac)、(meso)、(R)および(S)が含まれる]

で示されるルテニウムホスフィン錯体の存在下で1,1,1-トリフルオロアセトン在水素化することを含み、

a) ルテニウムホスフィン錯体が式3、3-1、3-2、3-3または3-4の一つである場合、pK_b>7の弱塩基の存在下で、且つ添加剤を伴うもしくは伴わない、または

b) ルテニウムホスフィン錯体が式4、4-1、4-2または4-3の一つである場合、塩基および添加剤の不在下における、
変法を含み、

ここで、弱塩基は、HCOO⁻、AcO⁻、CF₃COO⁻、tBuCOO⁻、HCO₃⁻、HSO₄⁻、SO₄²⁻、HSO₃⁻、H₂PO₃⁻、HPO₃²⁻および2,4-ジニトロフェノレートより成る群から選ばれるフェノレートの、アンモニウム、遷移金属、アルカリ金属およびアルカリ土類金属塩より成る群から選ばれ、添加剤は、水または1,1,1-トリフルオロ-2-プロパノールである、製造。

20

30

40

50

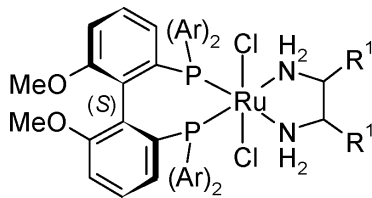
【請求項 2】

弱塩基の存在下で添加剤を伴うまたは伴わない、請求項 1 に記載の式 3、3 - 1、3 - 2、3 - 3 または 3 - 4 で示されるルテニウムホスフィン錯体の存在下で 1, 1, 1 - トリフルオロアセトン を水素化することを含む、請求項 1 に記載の、1, 1, 1 - トリフルオロアセトンの不斉水素化による、エナンチオマー的に純粋な (S) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - プロパノールの製造。

【請求項 3】

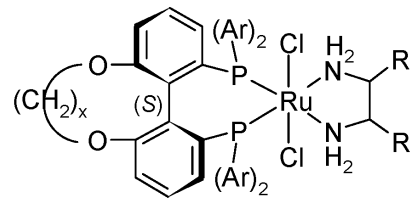
ルテニウムホスフィン錯体が、式 3、3 - 1 または 3 - 4 :

【化 2 4】



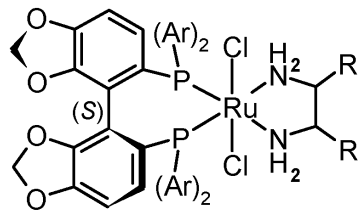
3

又は



3-1

又は

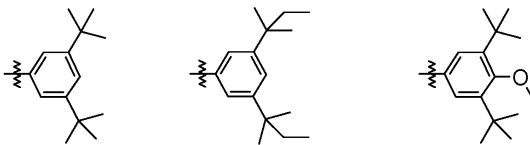


3-4

[式中、

Ar は、

【化 2 5】



であり；

R¹ はフェニルであり；そして、

x は 2 または 3 であり、

ジアミンの可能な全ての光学異性体 (R, R)、(S, S)、(rac) および (meso) が含まれる]

で示される触媒より成る群から選ばれる、請求項 2 に記載の、エナンチオマー的に純粋な (S) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - プロパノールの製造。

【請求項 4】

弱塩基の量が、1, 1, 1 - トリフルオロアセトンに対して 0.01 ~ 10 mol-% である、請求項 2 に記載の、エナンチオマー的に純粋な (S) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - プロパノールの製造。

【請求項 5】

添加剤の量が、1, 1, 1 - トリフルオロアセトンに対して 0.1 ~ 50 wt.-% である、請求項 1 に記載の、エナンチオマー的に純粋な (S) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - プロパノールの製造。

10

20

30

40

50

【請求項 6】

基質 - 触媒のモル比 (S / C) が、1000 ~ 10000 である、請求項 2 に記載の、エナンチオマー的に純粋な (S) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - プロパノールの製造。

【請求項 7】

プロセスが 20 および 80 の間の温度で実施される、請求項 2 に記載の、エナンチオマー的に純粋な (S) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - プロパノールの製造。

【請求項 8】

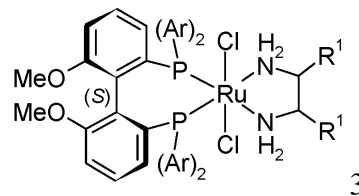
プロセスが 5×10^5 および 100×10^5 Pa の間の水素の圧力で実施される、請求項 2 に記載の、エナンチオマー的に純粋な (S) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - プロパノールの製造。

10

【請求項 9】

ルテニウムホスフィン錯体が、

【化 2 6】

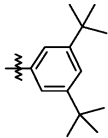


3

20

[式中、Ar は、

【化 2 7】



であり、そして、

30

R¹ はフェニルであり、

可能な全ての光学異性体 (R, R)、(S, S)、(rac) および (meso) を包含する] である、請求項 3 に記載の、1, 1, 1 - トリフルオロアセトンの不斉水素化による、エナンチオマー的に純粋な (S) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - プロパノールの製造。

【請求項 10】

弱塩基が、HCOO⁻ および HCO₃⁻ の、アンモニウム、遷移金属、アルカリ金属またはアルカリ土類金属塩である、請求項 1 に記載の、1, 1, 1 - トリフルオロアセトンの不斉水素化による、エナンチオマー的に純粋な (S) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - プロパノールの製造。

40

【請求項 11】

基質 - 触媒のモル比 (S / C) が、10000 ~ 30000 である、請求項 6 に記載の、エナンチオマー的に純粋な (S) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - プロパノールの製造。

【請求項 12】

プロセスが 40 および 60 の間の温度で実施される、請求項 7 に記載の、エナンチオマー的に純粋な (S) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - プロパノールの製造。

【請求項 13】

プロセスが 40×10^5 および 80×10^5 Pa の間の水素の圧力で実施される、請求項 8 に記載の、エナンチオマー的に純粋な (S) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - プロパ

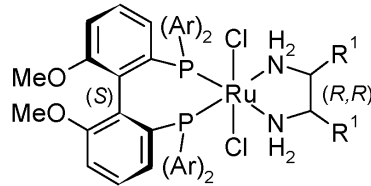
50

ノールの製造。

【請求項14】

1, 1, 1 - トリフルオロアセトンに対して 0.04 ~ 0.5 mol-% 量の HCOONa および 1, 1, 1 - トリフルオロアセトンに対して 1 ~ 3 wt-% 量の水の存在下、基質 - 触媒モル比 (S/C) 10000 ~ 30000、40 ~ 60、ならびに $40 \times 10^5 \sim 80 \times 10^5 \text{ Pa}$ の水素において、式：

【化28】

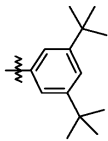


10

[式中、

Arは、

【化29】



20

であり、そして、

R^1 はフェニルである]

で示されるルテニウムホスフィン錯体の存在下で 1, 1, 1 - トリフルオロアセトン を水素化することを含み、請求項2に記載の、エナンチオマー的に純粋な (S) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - プロパノールの製造。

【請求項15】

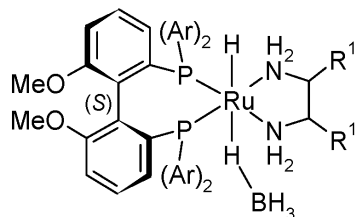
塩基および添加剤の不在下に、請求項1に記載の式4、4-1、4-2または4-3で表されるルテニウムホスフィン錯体の存在下で 1, 1, 1 - トリフルオロアセトン を水素化することを含み、1, 1, 1 - トリフルオロアセトンの不斉水素化による、請求項1に記載の、エナンチオマー的に純粋な (S) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - プロパノールの製造。

30

【請求項16】

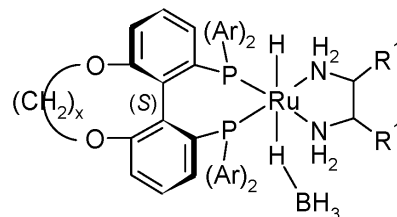
ルテニウムホスフィン錯体が、式4または4-1：

【化32】



4

又は



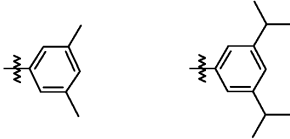
4-1

40

[式中、

Arは、

【化33】



であり、

R^1 はフェニルであり、

x は、2または3であり、

ジアミンの可能な全ての光学異性体、例えば (R, R)、(S, S)、(rac) および (meso) が含まれる]

で示される触媒より成る群から選ばれる、

請求項15に記載の、エナンチオマー的に純粋な (S) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - プロパノールの製造。

【請求項17】

基質 - 触媒モル比 (S / C) が 1000 ~ 50000 である、請求項15に記載の、エナンチオマー的に純粋な (S) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - プロパノールの製造。

【請求項18】

プロセスが 20 および 80 の間の温度で実施される、請求項15に記載の、エナンチオマー的に純粋な (S) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - プロパノールの製造。

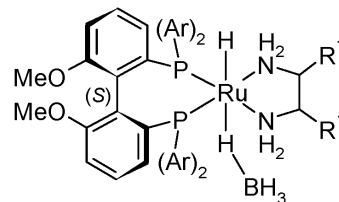
【請求項19】

プロセスが 5×10^5 および 100×10^5 Pa の間の水素の圧力で実施される、請求項15に記載の、エナンチオマー的に純粋な (S) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - プロパノールの製造。

【請求項20】

ルテニウムホスフィン錯体が、

【化34】

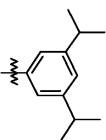


4

[式中、

Ar は、

【化35】



であり、そして、

R^1 はフェニルであり、

光学異性体 (R, R)、(S, S)、(rac) および (meso) を包含する] である、請求項16に記載の、1, 1, 1 - トリフルオロアセトンの不斉水素化による、エナンチオマー的に純粋な (S) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - プロパノールの製造。

【請求項21】

基質 - 触媒モル比 (S / C) が 2000 ~ 20000 である、請求項17に記載の、エ

10

20

30

40

50

ナンチオマー的に純粋な (S) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - プロパノールの製造。

【請求項 2 2】

プロセスが 40 および 60 の間の温度で実施される、請求項 1 8 に記載の、ナンチオマー的に純粋な (S) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - プロパノールの製造。

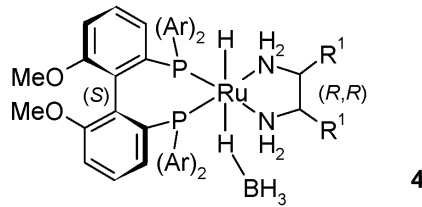
【請求項 2 3】

プロセスが 40×10^5 および 80×10^5 Pa の間の水素の圧力で実施される、請求項 1 9 に記載の、ナンチオマー的に純粋な (S) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - プロパノールの製造。

【請求項 2 4】

塩基または添加剤の不在下に、基質 - 触媒モル比 (S / C) 2000 ~ 20000 により、40 ~ 60 、および 40×10^5 ~ 80×10^5 Pa の水素において、式：

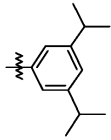
【化 3 6】



[式中、

Ar は、

【化 3 7】



であり、そして、

R¹ はフェニルである]

で表されるルテニウムホスフィン錯体の存在下に 1, 1, 1 - トリフルオロアセトンを経水素化することを含む、請求項 1 5 に記載の、ナンチオマー的に純粋な (S) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - プロパノールの製造。

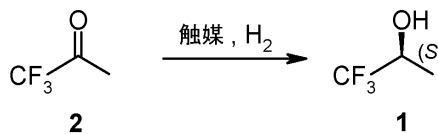
【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、1, 1, 1 - トリフルオロアセトンの不斉水素化による、化学的およびナンチオマー的に純粋な (S) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - プロパノールの製造に関するものである。

【化 1】



【0002】

ナンチオマー的に純粋な (S) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - プロパノールは、神経学的および神経精神学的疾患の治療に使用される、異性体として純粋な活性医薬成分 (API) の製造のための重要なビルディングブロックである。API 中の副生成物は疾患の治療の際に副作用を起こすかも知れないため、API の製造のためには、異性体として純粋なビルディングブロックおよび / または高度に立体選択的な手順を使用することが絶対に必要である。故に、全ての API には高い純度が求められる。

【 0 0 0 3 】

本発明の目的は、例えば WO 2 0 0 5 / 0 1 4 5 6 3 に記載のような、化学的およびエナンチオマー的に純粋な A P I を製造するための重要なビルディングブロックとして使用できる、高いエナンチオ過剰率 (e e) および高い化学的純度を持つ (S) - 1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 2 - プロパノールの製造である。ビルディングブロック (S) - 1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 2 - プロパノールのエナンチオマー的純度も、また、それぞれの A P I を目指す合成における、その後の中間体のエナンチオマー的純度も、例えば結晶化によって高めることができないため、高いエナンチオ純度の (S) - 1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 2 - プロパノールを合成に使用することが極めて重要である。

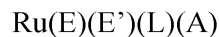
【 0 0 0 4 】

驚くべきことに、3 型および 4 型の式を有するルテニウムホスフィン錯体は、所望の A P I が、必要とされる高い異性体純度を持つように、式 2 の化合物から式 1 の化合物への反応を活性化する可能性があることが判明した。

【 0 0 0 5 】

そのようなルテニウムホスフィン錯体は、式：

【 化 2 】



[式中、E および E ' は共にクロロであるか、または、E が水素であり且つ E ' が B H ₄ であり；

L は、キラルなジホスフィンリガンドであり；そして、

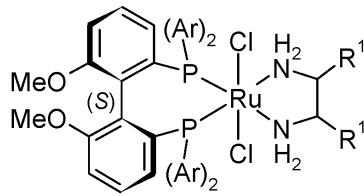
A は、場合によりキラルなジアミンである]

で表される。

【 0 0 0 6 】

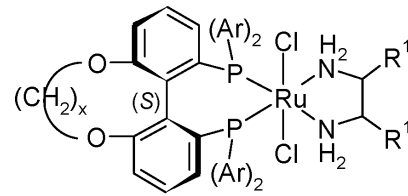
3 型および 4 型の式で示されるルテニウムホスフィン錯体は、以下の構造を有する：

【化3】

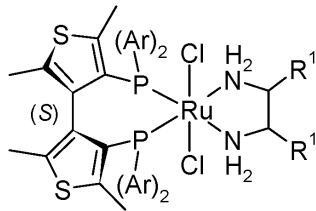


3

又は

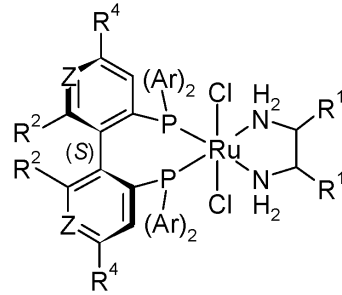


3-1



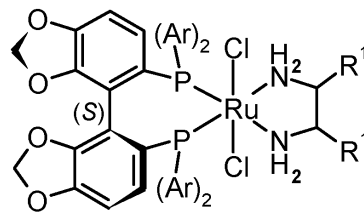
3-2

又は

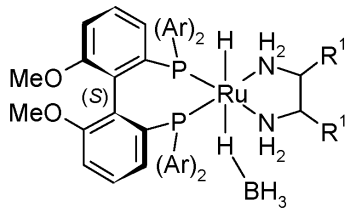


3-3

又は

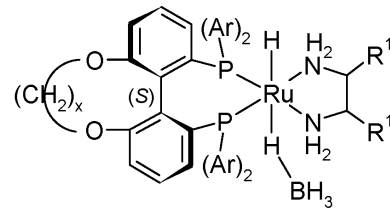


3-4

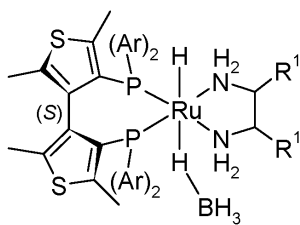


4

又は

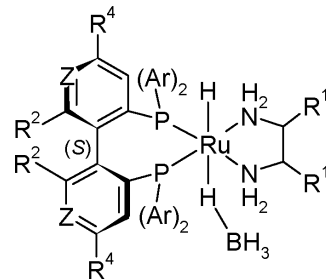


4-1



4-2

又は



4-3

[式中、

Arは、フェニル、または1つ以上のC₁₋₇-アルキル、C₁₋₇-アルコキシ、フェニル、ジ-C₁₋₇-アミノ、N-モルホリノもしくはトリ-C₁₋₇-アルキルシリル基で置換されたフェニルであり；

Zは、NまたはC-R³であり；

10

20

30

40

50

2つの R^1 は、互いに独立して、水素、 C_{1-7} -アルキル、シクロアルキルまたはアリールであるか；または、一緒になっている場合は $-(CH_2)_4$ -橋を形成でき；

R^2 は、 C_{1-7} -アルキル、 C_{1-7} -アルコキシ、ヒドロキシまたは $-OC(O)-C_{1-7}$ -アルキルであり；

R^3 および R^4 は、互いに独立して、水素、 C_{1-7} -アルキル、 C_{1-7} -アルコキシ、ハロゲンまたはジ- C_{1-7} -アルキルアミノであるか；または、

同じフェニル基に結合している R^2 および R^3 もしくは R^3 および R^4 、または異なるフェニル基に結合している2つの R^2 は、一緒になって、 $-X-(CH_2)_n-Y-$ ；または $-X-(CF_2)-X-$ [式中、 X は、 O または $C(O)O$ であり、 Y は、 O または $N(C_{1-7}$ -アルキル)であり、そして n は、1~6の整数である]であるか；または

R^2 および R^3 は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、ナフチルまたはテトラヒドロナフチル環を形成し；そして、

x は、1~6の整数である]。

【0007】

本明細書において、ジアミンが1または2個のキラル中心を有する場合、可能な全ての光学異性体、例えば (R, R) 、 (S, S) 、 (rac) 、 $(meso)$ 、 (R) および (S) が含まれることは当然である。

【0008】

J. W. C. Crawford (J. Chem. Soc. 1967, 2332) は、 $(S)-1, 1, 1$ -トリフルオロ-2-プロパノールの製造方法を記載しており、ここでは、 $(rac)-1$ - (トリフルオロメチルエトキシ) プロピオン酸 (アルコールおよびアクリル酸の付加物) を、そのキニン塩を経て光学異性体に分割し、アルカリ性加水分解および蒸留によって、エナンチオマー的に純粋なアルコキシ酸から純粋な $(S)-1, 1, 1$ -トリフルオロ-2-プロパノールを得ている。この方法は、高いエナンチオマー純度 (旋光度: -5.6°) の $(S)-1, 1, 1$ -トリフルオロ-2-プロパノールを提供するが、大規模生産には適していない。

【0009】

T. C. Rosen等 (Chimica Oggi Suppl. 2004, 43) は、天然宿主中のかまたは大腸菌 (*E. coli*) で発現される組換え酵素としてのアルコールデヒドロゲナーゼ (ADH) を用いる $1, 1, 1$ -トリフルオロアセトンの不斉還元により、 (R) -および $(S)-1, 1, 1$ -トリフルオロ-2-プロパノールの両者を製造している。静止全細胞または粗細胞不含抽出液が使用でき、後者の場合、補因子再生系の添加が必要である。

【0010】

M. Buccierelli等 (Synthesis 1983, 11, 897) は、(静止) パン酵母を使用する $1, 1, 1$ -トリフルオロアセトンの還元による、実験室規模での $(S)-1, 1, 1$ -トリフルオロ-2-プロパノールの製造を記載している。この反応は迅速に (4時間) 進行するものの、基質に対して300倍過剰の酵母を必要とし、基質濃度は僅か $2.5 g/kg$ (酵母懸濁液) であり、そして $(S)-1, 1, 1$ -トリフルオロ-2-プロパノールは僅かおよそ80% ee (純粋なアルコールの -5.6° に比して、単離されたアルコールの旋光度 -4.5° から算出) で得られるに過ぎず、その価値は本発明者等の必要性を考えると遙かに低い。加えて、蒸留と組み合わせた溶媒抽出の反復に基づくこの単離プロトコルは、大スケールでは経済的に適用不可能である。

【0011】

トルエン中の $[Rh((S)-Cy, Cy-オキソPrONO)(OCOCF_3)]_2$ 型ロジウム触媒を用いる、最大98% eeの、トリフルオロメチル (アリールまたはアルキル) ケトンの不斉水素化が、A. Kuroki (Org. Lett. 2001, 3, 457) によって報告されている。

【0012】

キラルリガンドとしてMeOBIPHEPではなくBINAPを含む、3および4に対

10

20

30

40

50

するルテニウム触媒類似物が、最大99% eeの、アリールアルキルケトン（主にアセトフェノンおよび誘導体）の不斉水素化に適用された（R. Noyori et al., J. Am. Chem. Soc. 1995, 117, 2675; Angew. Chem. 2001, 113, 40; J. Am. Chem. Soc. 2002, 124, 6508およびJ. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 13490）。

【0013】

Noyoriはさらに、近年、このようなRu-BINAP触媒によるtert-ブチル（アルキル、アリールまたはアルケニル）ケトンの不斉水素化の成功を報告した（J. Am. Chem. Soc. 2005, 127, 8288）。3型の触媒は、活性化剤として常に強塩基（例えばアルコラート）を必要とする事が報告されている（R. Noyori et al., J. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 13490）。

10

【0014】

さらにNoyoriは、最適な反応性のためにはアルコール性溶媒、例えば2-プロパノール、エタノールまたはメタノールの存在が必須であるとも述べている（J. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 13490）。

【0015】

この度、アルコール性溶媒およびアルコラートまたはその他の強塩基の存在下で、1,1,1-トリフルオロアセトンが、幾つかの望ましくない副生成物の生成を惹起するアルドール化を容易に受けることが示された。Noyoriの提起した条件（強塩基および溶媒としての2-プロパノールの存在）を利用することにより、無溶媒の純粋な(S)-1,1,1-トリフルオロ-2-プロパノールを、例えば単純な蒸留によって単離することはできない（比較実験23および29を参照されたい）。この事は、(S)-1,1,1-トリフルオロ-2-プロパノールではなく、(S)-1,1,1-トリフルオロ-2-プロパノール中のアルコール性不純物、例えば2-プロパノールが、それらの似通った反応性の故にAPI内に取り込まれるため、特に重要である。その結果、APIの化学的純度が低下する。さらに、アルコール性溶媒なしで強塩基を使用することにより、純粋な(S)-1,1,1-トリフルオロ-2-プロパノールの収率は非常に低く、大規模生産には不適である。

20

【0016】

このような不都合を克服するため、活性化剤として、強塩基の代わりに有機および無機弱塩基、即ち pK_b 値 >7 の塩基（水と比較して。D. R. Lide "Handbook for Chemistry and Physics", CRC press 1994, section 8-44 to 8-55）、例えば、 HCOO^- 、 AcO^- 、 CF_3COO^- 、 tBuCOO^- 、 HCO_3^- 、 HSO_4^- 、 SO_4^{2-} 、 HSO_3^- 、 H_2PO_3^- 、 HPO_3^{2-} および2,4-ジニトロフェノラートのようなフェノラートのアンモニウム、遷移金属、アルカリ金属およびアルカリ土類金属塩が、3型の触媒と組み合わせて適用される場合、極めて有益である事が見いだされた。それにより本発明者等は、1,1,1-トリフルオロアセトンの望ましくないアルドール化を抑制し、ごく低い触媒負荷（S/C 20000）で極めて純粋な $>95\%$ eeの(S)-1,1,1-トリフルオロイソプロパノールを得ることができた。

30

【0017】

さらに、最適な反応性のためにはアルコール性溶媒の存在が必須であるという意見に反して、本発明者等は、溶媒の不在下で反応がより効率的に進むことの証明に成功した。加えて、水または少量の1,1,1-トリフルオロイソプロパノールといった添加剤（これらは文献には記載されてこなかった）は、反応速度および選択性に良い影響を及ぼすことが示された。

40

【0018】

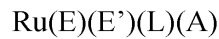
さらに、4型の触媒が塩基の不在下および添加剤の不在下で活性であることも判明した。故に、この型の触媒は1,1,1-トリフルオロアセトンのような極めて塩基感受性の基質の不斉水素化にとって完璧となる。しかしながら、3から4を製造するにはさらなる技術的な合成工程が必要である。

【0019】

50

不斉水素化は、式：

【化 4】



[式中、E および E' は共にクロロであるか、または、E が水素であり且つ E' が BH_4 であり；

L はキラルなジホスフィンリガンドであり；そして、

A は、場合によりキラルなジアミンである]

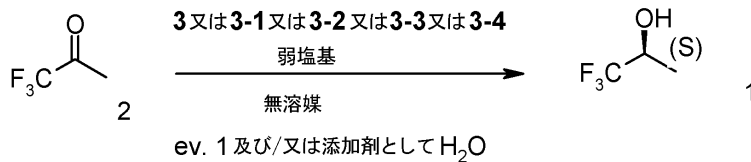
で示されるルテニウムホスフィン錯体の存在下で実施される。

10

【 0 0 2 0 】

触媒 3 (E = E' = Cl) による 1, 1, 1 - トリフルオロアセトンの不斉水素化

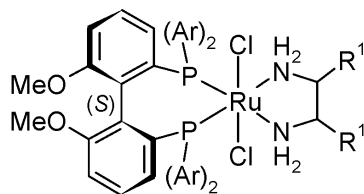
【化 5】



[式中、触媒は、

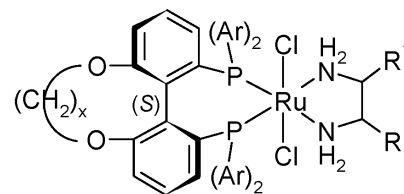
20

【化 6】

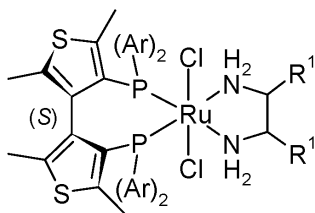


3

又は

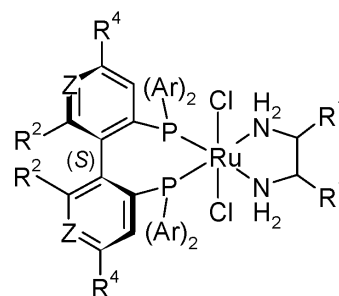


3-1



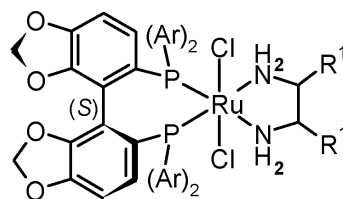
3-2

又は



3-3

30



3-4

40

[式中、

Ar は、フェニル、または、1つ以上の C_{1-7} - アルキル、 C_{1-7} - アルコキシ、フェニル、ジ - C_{1-7} - アルキルアミノ、N - モルホリノもしくはトリ - C_{1-7} - ア

50

ルキルシリル基で置換されたフェニルであり；

Zは、NまたはC-R³であり；

2つのR¹は、互いに独立して、水素、C₁₋₇-アルキル、シクロアルキルまたはア
リールであるか；または、一緒になっている場合は-(CH₂)₄-橋を形成でき；

R²は、C₁₋₇-アルキル、C₁₋₇-アルコキシ、ヒドロキシまたは-OC(O)
-C₁₋₇-アルキルであり；

R³およびR⁴は、互いに独立して、水素、C₁₋₇-アルキル、C₁₋₇-アルコキ
シ、ハロゲンまたはジ-C₁₋₇-アルキルアミノであるか；または、

同じフェニル基に結合しているR²およびR³もしくはR³およびR⁴、または異なる
フェニル基に結合している2つのR²は、一緒になって、-X-(CH₂)_n-Y-；ま
たは-X-(CF₂)-X-[式中、Xは、OまたはC(O)Oであり、Yは、Oまたは
N(C₁₋₇-アルキル)であり、そしてnは、1~6の整数である]であるか；または

10

、
R²およびR³は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、ナフチルまたはテ
トラヒドロナフチル環を形成し；そして、

xは、1~6の整数である]

である]

【0021】

本明細書において、ジアミンが1または2個のキラル中心を含む場合、可能な全ての光
学異性体、例えば(R,R)、(S,S)、(rac)、(meso)、(R)および(S)が含まれることは当然である。

20

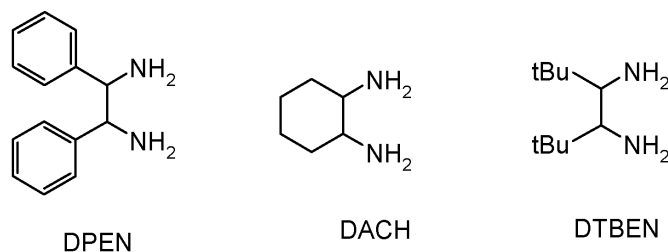
【0022】

対応するジホスフィンリガンドは、当分野において既知であって商業的に入手可能であ
るか、または例えばEP0398132およびWO92/16535(MeOBIPHEP、3,5-iPr-MEOBIPHEP)、EP104375(BIPHEMP)およ
びEP580331(BINAP)に記載のようにして製造できる。

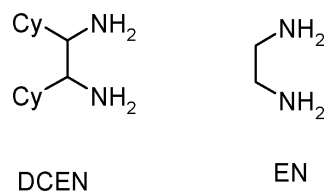
【0023】

場合によりキラルなジアミンは、例えば式：

【化7】



30



40

[式中、tBuはtert-ブチルを表し、Meはメチルであり、そしてCyはシクロヘ
キシルを表す]

で示される化合物である。

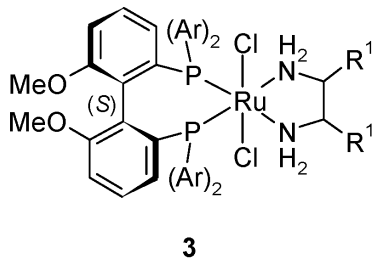
【0024】

このジアミンは、商業的に入手可能であるか、または既知の方法に従って製造できる。

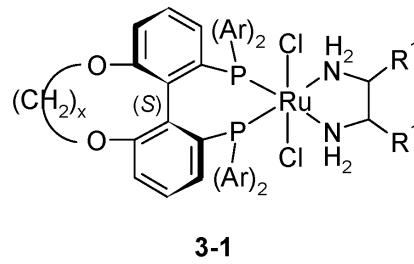
【0025】

50

好ましい触媒は、
【化 8】

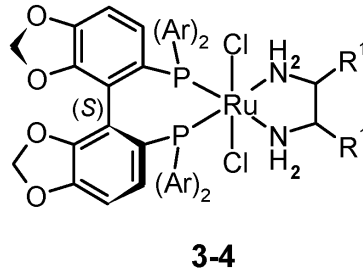


又は



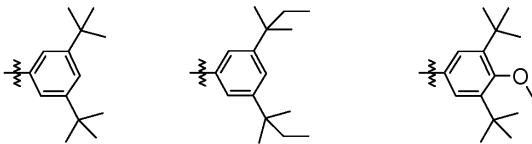
又は

10



[式中、A r は、
【化 9】

20



であり、

R¹ はフェニルであり；そして、
x は、2 または 3 である]

30

である。

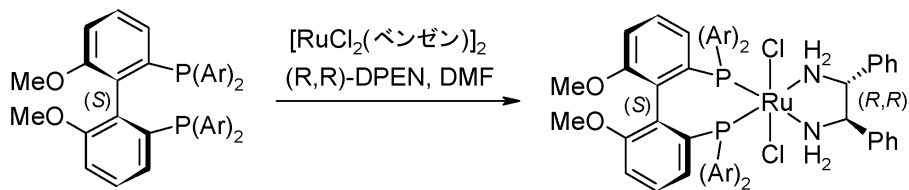
【 0 0 2 6 】

本明細書において、ジアミンの可能な全ての光学異性体、例えば (R , R)、(S , S)、(r a c) および (m e s o) が含まれることは当然である。

【 0 0 2 7 】

3 型の触媒は、Angew. Chem. Int. Ed. 1998, 37, 1703 に記載の方法と同様にして製造、単離および特性決定でき、または、実施例 3 0 ~ 4 0 に従い、例えば以下のようにして製造できる：

【化 1 0】



40

[式中、A r は前記のとおりである]。

【 0 0 2 8 】

好ましい触媒は [R u C l ₂ ((S) - 3 , 5 - t B u - M e O B I P H E P) ((R , R) - D P E N)] であり、これは以下のようにして製造できる：

50

【 0 0 2 9 】

R. Noyori等 (J. Am. Chem. Soc. 1995, 117, 2675) の方法と同様にして、還流冷却器を備えた二頸丸底フラスコに、アルゴン雰囲気下で (S) - 3, 5 - tBu - MeOBIPHEP、[RuCl₂ (ベンゼン)]₂ および DMF を仕込む。この溶液を 100 で 10 分間攪拌する。r. t. で (R, R) - DPEN を加え、溶液を r. t. で 6 日間攪拌する。回転蒸発 (10³ Pa、60) によって揮発成分を除去し、残留物を r. t. で 2 時間減圧乾燥 (100 Pa) する。残留物にヘキサンを加え、生成した懸濁液を r. t. で 10 分間攪拌する。上清をマイクロフィルターキャンドルを用いて吸引除去し、濾液を回転蒸発させて乾燥する。

【 0 0 3 0 】

3 型触媒による不斉水素化を、弱塩基、例えば、HCOO⁻、AcO⁻、CF₃COO⁻、tBuCOO⁻、HCO₃⁻、HSO₄⁻、SO₄²⁻、HSO₃⁻、H₂PO₃⁻、HPO₃²⁻ および 2, 4 - ジニトロフェノレートのようなフェノレートのアンモニウム、遷移金属、アルカリ金属およびアルカリ土類金属塩の存在下で実施する。

【 0 0 3 1 】

3 型触媒による不斉水素化の一般的説明

ステンレス製オートクレーブに、空気中で、1, 1, 1 - トリフルオロアセトン、および 3, 3 - 1, 3 - 2, 3 - 3 または 3 - 4 型触媒、例えば [RuCl₂ ((S) - 3, 5 - tBu - MeOBIPHEP) ((R, R) - DPEN)] (S/C 12500)、弱塩基 (2 に対して 0.01 - 10 mol-%)、例えば 酢酸ナトリウム、および添加剤 (2 に対して 0.1 ~ 5 wt-%)、例えば 水または (S) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - プロパノールを仕込む。オートクレーブを密封し、20 ~ 80 、好ましくは 40 および 60 の間の温度、および 5 × 10⁵ ~ 100 × 10⁵ Pa、好ましくは 40 × 10⁵ および 80 × 10⁵ Pa の間の水素の圧力で、攪拌下に水素化を実施する。約 20 時間後にオートクレーブを脱気し開放する。添加剤を含む粗生成物を単離する。粗生成物をバルブ・ツール・バルブ蒸留 (乾熱器温度: r. t. ~ 130 、1 atm) すると (S) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - プロパノールが得られた。

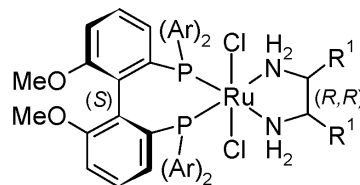
【 0 0 3 2 】

基質 - 触媒のモル比 (S/C) は 1000 ~ 100000、好ましくは 10000 ~ 30000 である。

【 0 0 3 3 】

エナンチオマー的に純粋な (S) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - プロパノールの製造の好ましい変法は、0.04 ~ 0.5 mol-% (2 に対して) の HCOONa および 1 ~ 3 wt-% (2 に対して) の水の存在下、基質 - 触媒モル比 (S/C) 10000 ~ 30000、40 ~ 60 、ならびに 40 × 10⁵ ~ 80 × 10⁵ Pa の水素における、式:

【 化 1 1 】



[式中、

Ar は、

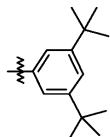
10

20

30

40

【化 1 2】



であり、そして、

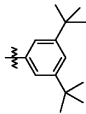
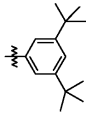
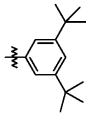
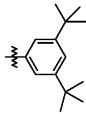
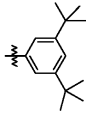
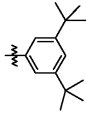
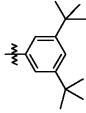
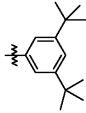
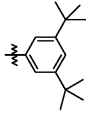
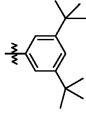
R¹ はフェニルである]

で示されるルテニウムホスフィン錯体の存在下での 1, 1, 1 - トリフルオロアセトンの 10
水素化を含む。

【 0 0 3 4】

3 型触媒による水素化の例：

【表 1】

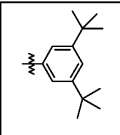
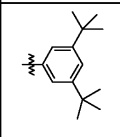
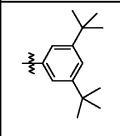
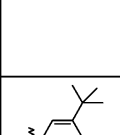
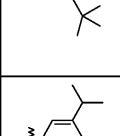
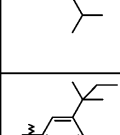
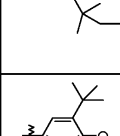
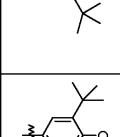
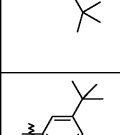
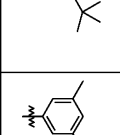
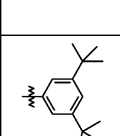
実施例	触媒	Ar	R ¹	ジアミン 配置	添加剤	塩基	鏡像体 過剰率%	純度%	収率%
1	3		フェニル	(R,R)	H ₂ O	HCOONa	99.2	>99.9	86
1.2	3		フェニル	(R,R)	H ₂ O	HCOONa	99.2	99.6	96
2	3-1 x = 3		フェニル	(R,R)	H ₂ O	HCOONa	99.3	>99.9	81
3	3		フェニル	(R,R)	1	HCOONa	99.0	98.2	77
4	3		フェニル	(R,R)	なし	HCOONa	97.0	99.1	88
5	3		フェニル	(R,R)	1	NaOC(Me) (CF ₃)	98.9	90.2	31
6	3		フェニル	(R,R)	なし	Et ₃ N	99.0	70.5	35
7	3		フェニル	(R,R)	なし	KOtBu	95.8	90.4	19
8	3		フェニル	(R,R)	なし	NaOAc	97.0	97.3	40
9	3		フェニル	(R,R)	なし	HCOONa	97.9	97.3	50

10

20

30

40

10	3		フェニル	(R,R)	なし	NaHCO ₃	96.5	96.6	66	
11	3		フェニル	(R,R)	なし	CsCO ₃	97.7	89.7	21	
12	3		フェニル	(R,R)	なし	NaOPh	94.8	86.5	11	10
13	3		フェニル	(R,R)	なし	AgOAc	95.7	98.3	58	
14	3		フェニル	(R,R)	1	HCOONa	97.6	82.2	40	20
15	3		フェニル	(R,R)	1	HCOONa	98.7	96.4	78	
16	3		フェニル	(R,R)	1	HCOONa	98.0	93.2	76	30
16.2	3-4		フェニル	(R,R)	H ₂ O	HCOONa	98.8	98.9	88	
17	3		H	-	H ₂ O	HCOONa	95.9	97.7	33	
18	3		フェニル	(R,R)	なし	AgOAc	95.8	95.1	47	40
19	3		フェニル	(rac)	H ₂ O	HCOONa	98.7	>99.9	98	

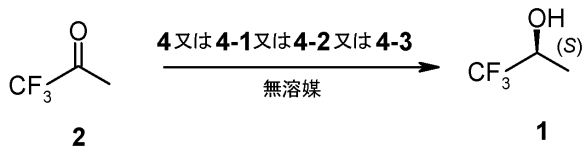
20	3		フェニル	(R,R)	H ₂ O	HCOONa	99.2	99.8	95
21	3		フェニル	(R,R)	H ₂ O	HCOONa	98.0	74.8	40
22	3-2		フェニル	(R,R)	H ₂ O	HCOONa	93.2	67.1	32

10

【 0 0 3 5 】

触媒 4 (E = H であり、 E ' = B H ₄) による 1 , 1 , 1 - トリフルオロアセトンの不斉水素化

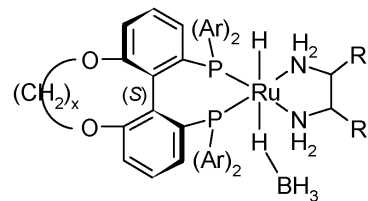
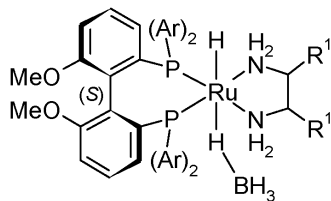
【 化 1 3 】



20

[式中、触媒は、

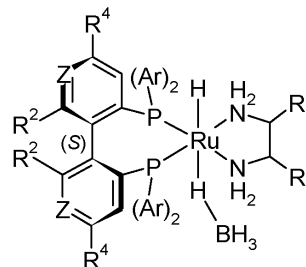
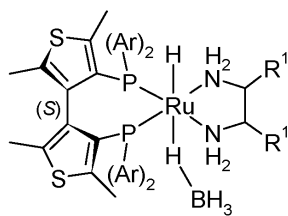
【 化 1 4 】



又は

4-1

30



又は

4-3

40

[式中、

Ar は、フェニル、または、1つ以上の C₁ - 7 - アルキル、C₁ - 7 - アルコキシ、フェニル、ジ - C₁ - 7 - アルキルアミノ、N - モルホリノもしくはトリ - C₁ - 7 - アルキルシリル基で置換されたフェニルであり；

Z は、N または C - R³ であり；

2つの R¹ は、互いに独立して、水素、C₁ - 7 - アルキル、シクロアルキルまたはアールであるか；または、一緒になっている場合は - (CH₂)₄ - 橋を形成でき；

50

R^2 は、 C_{1-7} -アルキル、 C_{1-7} -アルコキシ、ヒドロキシまたは $-OC(O)-C_{1-7}$ -アルキルであり；

R^3 および R^4 は、互いに独立して、水素、 C_{1-7} -アルキル、 C_{1-7} -アルコキシ、ハロゲンまたはジ- C_{1-7} -アルキルアミノであるか；または、

同じフェニル基に結合している R^2 および R^3 もしくは R^3 および R^4 、または異なるフェニル基に結合している2つの R^2 は、一緒になって、 $-X-(CH_2)_n-Y-$ ；または $-X-(CF_2)-X-$ [式中、Xは、OまたはC(O)Oであり、Yは、OまたはN(C_{1-7} -アルキル)であり、そしてnは、1~6の整数である]であるか；または、

R^2 および R^3 は、それらが結合している炭素原子と一緒に、ナフチルまたはテトラヒドロナフチル環を形成し；そして、

xは、1~6の整数である]

である]

【0036】

本明細書において、ジアミンが1または2個のキラル中心を含む場合、可能な全ての光学異性体、例えば (R, R)、(S, S)、(rac)、(meso)、(R) および (S) が含まれることは当然である。

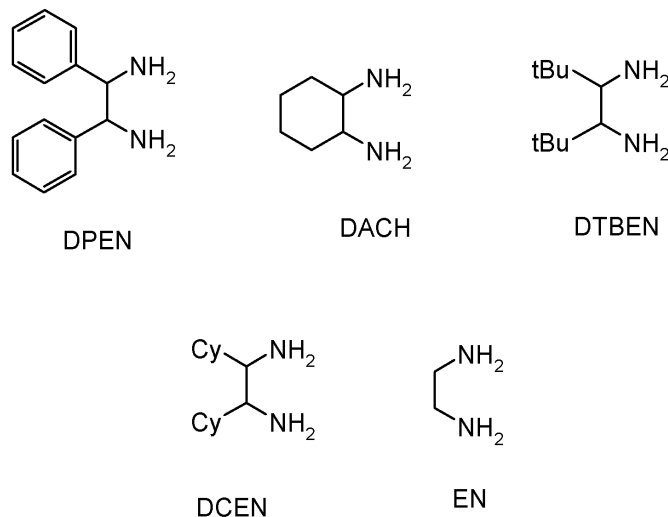
【0037】

上に述べたジホスフィンリガンドは、当分野において既知であって商業的に入手可能であるか、または例えば EP 0 3 9 8 1 3 2 および WO 9 2 / 1 6 5 3 5 (MeOBIPH EP、3, 5-iPr-MEOBIPH EP)、EP 1 0 4 3 7 5 (BIPH EMP) および EP 5 8 0 3 3 1 (BINAP) に記載のようにして製造できる。

【0038】

場合によりキラルなジアミンは、例えば式：

【化15】



[式中、tBuはtert-ブチルを表し、Meはメチルであり、そしてCyはシクロヘキシルを表す]

で示される化合物である。

【0039】

このジアミンは、商業的に入手可能であるか、または既知の方法に従って製造できる。

【0040】

好ましい触媒は、

10

20

30

40

。【0045】

4型触媒による不斉水素化の一般的説明

ステンレス製オートクレーブに、空気中で、1, 1, 1-トリフルオロアセトン、および4, 4-1, 4-2、または4-3型触媒、例えば[RuH(BH₄)((S)-MeOBIPHEP)((R,R)-DPEN)](S/C2000)を仕込む。オートクレーブを密封し、20~80、好ましくは40および60の間の温度、および5×10⁵~100×10⁵Pa、好ましくは40×10⁵および80×10⁵Paの間の水素の圧力で、攪拌下に水素化を実施する。約24時間後にオートクレーブを脱気し開放する。粗生成物を単離する。粗生成物をバルブ・ツー・バルブ蒸留すると(S)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-プロパノールが得られた。

10

【0046】

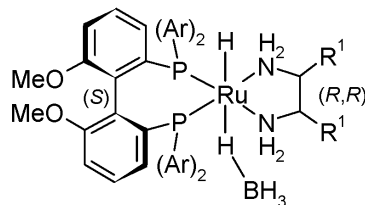
基質-触媒のモル比(S/C)は1000~50000、好ましくは2000~20000である。

【0047】

エナンチオマー的に純粋な(S)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-プロパノールの製造の好ましい変法は、塩基または添加剤の不在下に、基質-触媒モル比(S/C)2000~20000により、40および60の間、そして40×10⁵および80×10⁵Paの間の水素において、式：

【化19】

20



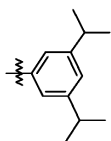
4

[式中、

Arは、

【化20】

30



であり、そして、

R¹はフェニルである]




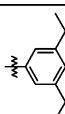

で示されるルテニウムホスフィン錯体の存在下に1, 1, 1-トリフルオロアセトンの水素化を含む。

【0048】

40

4型触媒による水素化の例：

【表 2】

実施例	触媒	Ar	R ¹	ジアミン 配置	鏡像体 過剰率%	純度%	収率%
24	4		フェニル	(R,R)	94.2	>99.9	53
25	4		フェニル	(R,R)	92.4	98.9	75
26	4		フェニル	(S,S)	89.2	>99.9	76
27	4		フェニル	(R,R)	97.4	>99.9	55
28	4-2		フェニル	(R,R)	93.3	92.7	42

10

20

【0049】

略語：

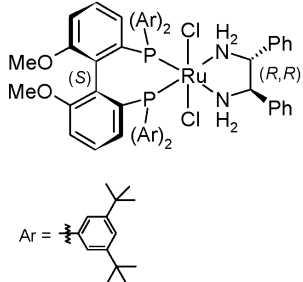
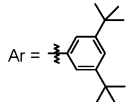
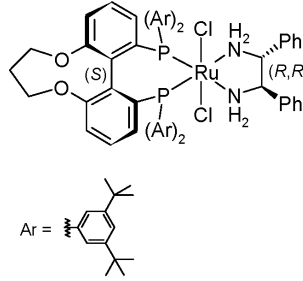
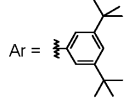
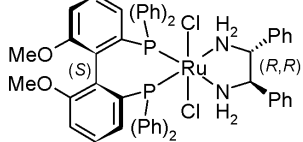
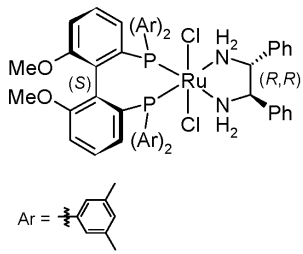
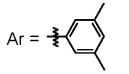
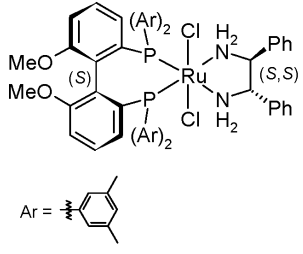
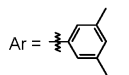
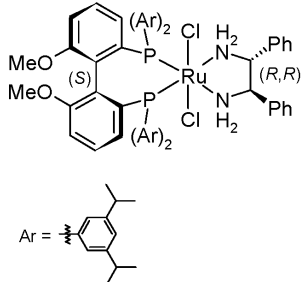
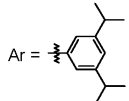
D P E N = 1, 2 - ジフェニルエチレン - 1, 2 - ジアミン；E N = エチレンジアミン
 ; r . t . = 室温；D M F = ジメチルホルムアミド。

【0050】

ジホスフィンリガンドの頭字語：

【表 3】

MeOBIPHEP	ホスフィン, [6, 6'-ジメトキシ [1, 1'-ビフェニル] -2, 2'-ジイル] ビス [ジフェニル] -	
TMBTP	2, 2', 5, 5'-テトラメチル-4, 4'-ビス (ジフェニルホスフィン) -3, 3'-ビチオフェン	
3,5-Xyl-MeOBIPHEP	ホスフィン, [6, 6'-ジメトキシ [1, 1'-ビフェニル] -2, 2'-ジイル] ビス [ビス (3, 5-ジメチルフェニル) -	10
3,5-tBu-MeOBIPHEP	ホスフィン, (6, 6'-ジメトキシ [1, 1'-ビフェニル] -2, 2'-ジイル) ビス [ビス (3, 5-ジ- <i>tert.</i> -ブチルフェニル) -	
3,5-tPe-MeOBIPHEP	ホスフィン, (6, 6'-ジメトキシ [1, 1'-ビフェニル] -2, 2'-ジイル) ビス [ビス (3, 5-ジ- <i>tert.</i> -ペンチルフェニル) -	20
3,5-iPr-MeOBIPHEP	ホスフィン, (6, 6'-ジメトキシ [1, 1'-ビフェニル] -2, 2'-ジイル) ビス [ビス (3, 5-ジ-イソプロピルフェニル) -	
3,5-tBu-4-MeO-MeOBIPHEP	ホスフィン, (6, 6'-ジメトキシ [1, 1'-ビフェニル] -2, 2'-ジイル) ビス [ビス (3, 5-ジ- <i>tert.</i> -ブチル-4-メトキシフェニル) -	
3,5-tBu-C3-Tuna-MeOBIPHEP	ホスフィン, (6, 6'-プロピレン-オキシ [1, 1'-ビフェニル] -2, 2'-ジイル) ビス [ビス (3, 5-ジ- <i>tert.</i> -ペンチルフェニル) -	30
DTBM-SEGPPOS	ホスフィン, 1, 1' - [[4, 4'-ビ-1, 3-ベンゾジオキソール] -5, 5'-ジイル] ビス [1, 1'-ビス [3, 5-ビス (1, 1-ジメチルエチル) -4-メトキシフェニル] -	

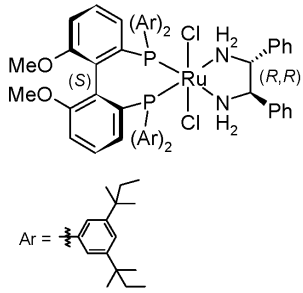
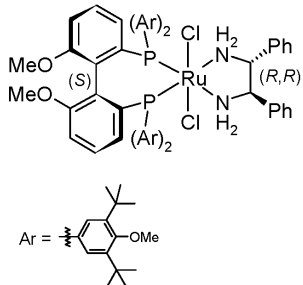
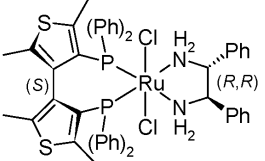
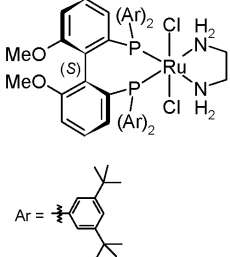
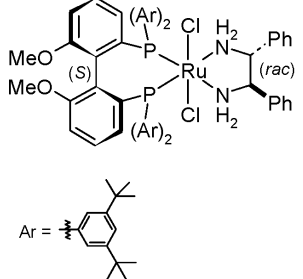
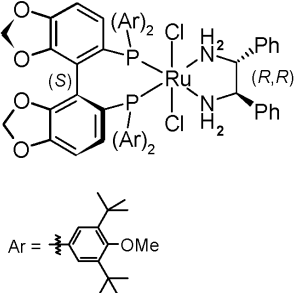
触媒構造 (合成)	化学名
 <p>Ar = </p>	[RuCl ₂ ((<i>S</i>)-3,5-tBu-MeOBIPHEP)((<i>R,R</i>)-DPEN)]
 <p>Ar = </p>	[RuCl ₂ ((<i>S</i>)-3,5-tBu-C3-Tuna-MeOBIPHEP)((<i>R,R</i>)-DPEN)]
	[RuCl ₂ ((<i>S</i>)-MeOBIPHEP)((<i>R,R</i>)-DPEN)]
 <p>Ar = </p>	[RuCl ₂ ((<i>S</i>)-3,5-Xyl-MeOBIPHEP)((<i>R,R</i>)-DPEN)]
 <p>Ar = </p>	[RuCl ₂ ((<i>S</i>)-3,5-Xyl-MeOBIPHEP)((<i>S,S</i>)-DPEN)]
 <p>Ar = </p>	[RuCl ₂ ((<i>S</i>)-3,5-iPr-MeOBIPHEP)((<i>R,R</i>)-DPEN)]

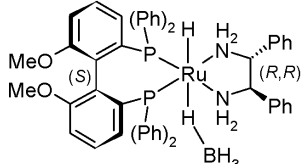
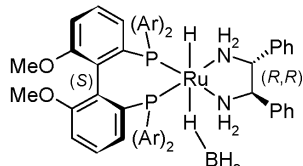
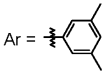
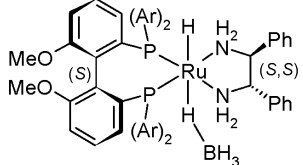
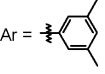
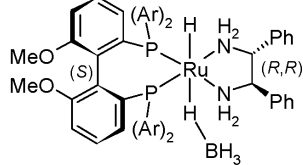
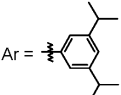
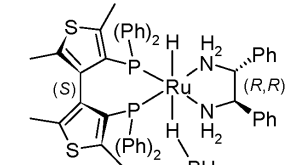
10

20

30

40

 <p>Chemical structure of [RuCl₂((<i>S</i>)-3,5-tPe-MeOBIPHEP)((<i>R,R</i>)-DPEN)]. The structure shows a ruthenium center coordinated to two chlorine atoms, two phosphorus atoms of a chiral biphenyl ligand, and two nitrogen atoms of a chiral diamine ligand. The biphenyl ligand has methoxy groups at the 3 and 5 positions and two aryl groups (Ar) at the 1 and 1' positions. The diamine ligand has phenyl groups at the 2 and 2' positions. The stereochemistry is (<i>S</i>) for the biphenyl and (<i>R,R</i>) for the diamine. Below the main structure, the Ar group is defined as a 3,5-di-<i>t</i>-butylphenyl group.</p>	<p>[RuCl₂((<i>S</i>)-3,5-tPe-MeOBIPHEP)((<i>R,R</i>)-DPEN)]</p>	
 <p>Chemical structure of [RuCl₂((<i>S</i>)-3,5-tBu-4-MeO-MeOBIPHEP)((<i>R,R</i>)-DPEN)]. The structure is similar to the first entry, but the biphenyl ligand has a methoxy group at the 4 position and two <i>t</i>-butyl groups at the 3 and 5 positions. The Ar group is defined as a 3,5-di-<i>t</i>-butyl-4-methoxyphenyl group.</p>	<p>[RuCl₂((<i>S</i>)-3,5-tBu-4-MeO-MeOBIPHEP)((<i>R,R</i>)-DPEN)]</p>	10
 <p>Chemical structure of [RuCl₂((<i>S</i>)-TMBTP)((<i>R,R</i>)-DPEN)]. The structure shows a ruthenium center coordinated to two chlorine atoms, two phosphorus atoms of a thienobiphenyl ligand, and two nitrogen atoms of a chiral diamine ligand. The thienobiphenyl ligand has two phenyl groups at the 1 and 1' positions and two sulfur atoms at the 2 and 2' positions. The diamine ligand has phenyl groups at the 2 and 2' positions. The stereochemistry is (<i>S</i>) for the thienobiphenyl and (<i>R,R</i>) for the diamine.</p>	<p>[RuCl₂((<i>S</i>)-TMBTP)((<i>R,R</i>)-DPEN)]</p>	20
 <p>Chemical structure of [RuCl₂((<i>S</i>)-3,5-tBu-MeOBIPHEP)(EN)]. The structure shows a ruthenium center coordinated to two chlorine atoms, two phosphorus atoms of a biphenyl ligand, and two nitrogen atoms of an ethylenediamine (EN) ligand. The biphenyl ligand has methoxy groups at the 3 and 5 positions and two <i>t</i>-butyl groups at the 1 and 1' positions. The stereochemistry is (<i>S</i>) for the biphenyl.</p>	<p>[RuCl₂((<i>S</i>)-3,5-tBu-MeOBIPHEP)(EN)]</p>	
 <p>Chemical structure of [RuCl₂((<i>S</i>)-3,5-tBu-MeOBIPHEP)((<i>rac</i>)-DPEN)]. The structure is similar to the fourth entry, but the diamine ligand is a racemic mixture of enantiomers. The Ar group is defined as a 3,5-di-<i>t</i>-butylphenyl group.</p>	<p>[RuCl₂((<i>S</i>)-3,5-tBu-MeOBIPHEP)((<i>rac</i>)-DPEN)]</p>	30
 <p>Chemical structure of [RuCl₂((<i>S</i>)-DTBM-SEGPHOS)((<i>R,R</i>)-DPEN)]. The structure shows a ruthenium center coordinated to two chlorine atoms, two phosphorus atoms of a SEGPHOS ligand, and two nitrogen atoms of a chiral diamine ligand. The SEGPHOS ligand has two <i>t</i>-butyl groups at the 3 and 5 positions and two methoxy groups at the 1 and 1' positions. The diamine ligand has phenyl groups at the 2 and 2' positions. The stereochemistry is (<i>S</i>) for the SEGPHOS and (<i>R,R</i>) for the diamine. Below the main structure, the Ar group is defined as a 3,5-di-<i>t</i>-butyl-4-methoxyphenyl group.</p>	<p>[RuCl₂((<i>S</i>)-DTBM-SEGPHOS)((<i>R,R</i>)-DPEN)]</p>	40

	<p>[RuH(BH₄)((<i>S</i>)-MeOBIPHEP)((<i>R,R</i>)-DPEN)]</p>	
 <p>Ar = </p>	<p>[RuH(BH₄)((<i>S</i>)-3,5-Xyl-MeOBIPHEP)((<i>R,R</i>)-DPEN)]</p>	10
 <p>Ar = </p>	<p>[RuH(BH₄)((<i>S</i>)-3,5-Xyl-MeOBIPHEP)((<i>S,S</i>)-DPEN)]</p>	20
 <p>Ar = </p>	<p>[RuH(BH₄)((<i>S</i>)-3,5-iPr-MeOBIPHEP)((<i>R,R</i>)-DPEN)]</p>	
	<p>[RuH(BH₄)((<i>S</i>)-TMBTP)((<i>R,R</i>)-DPEN)]</p>	30

【 0 0 5 1 】

ルテニウム - ジクロロ触媒を使用する 1, 1, 1 - トリフルオロアセトンの不斉水素化：
実施例 1 ~ 2 2

【 0 0 5 2 】

実施例 1

(*S*) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - プロパノール

35 - ml ステンレス製オートクレーブに、空気中で、1, 1, 1 - トリフルオロアセトン 3.125 g (27.89 mmol)、[RuCl]₂((*S*) - 3, 5 - tBu - MeOBIPHEP)((*R,R*) - DPEN)] 3.16 mg (2.23 × 10⁻⁶ mol、S/C 12500)、ギ酸ナトリウム 0.80 mg (11.5 × 10⁻⁶ mol) および添加剤としての水 0.100 g を仕込んだ。オートクレーブを密閉して、水素化を攪拌しながら 40 °C で水素 4.0 × 10⁵ Pa の下で実行した。20 時間後、オートクレーブを通気して開いた。99.2% ee および > 99.9% 純度を有する粗生成物 (2.970 g、添加剤を含む) を、帯黄色の油状物として単離した。粗生成物のバルブ・ツー・バルブ (Bulb-to-bulb) 蒸留 (オープン温度：室温 ~ 130 °C、1 atm) を行って、無色の油状物として 99.2% ee および > 99.9% 純度を有する標記化合物 86% (補正した) (2.836 g、

40

50

添加剤を含む)が得られた。

【0053】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 4.12 (qd, 1H, J=6.2, 6.1 Hz); 2.05 (d, 1H, J=6.1 Hz); 1.38 (d, 3H, J=6.2 Hz)。純度およびeeの測定のためのGC法: カラム: BGB-174 (30 m, I.D. 0.25 mm); オープン: 60 (5分) ~ 160 (3 /分); インジェクター: 180 ; 検出器: 200 ; キャリアーガス: H₂ (90 kPa); 分割比: 1 / 40。試料調製: 試料2 ~ 4 mgを酢酸エチル0.5 mlに溶解した; 1 μlを注入した。保持時間: 13.0分、(R) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - プロパノール; 13.5分、(S) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - プロパノール。

【0054】

実施例 1.2

(S) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - プロパノール

実施例1と同様に、185 - mlステンレス製オートクレーブに、グローブボックス中で、水0.75 ml (添加剤)、[RuCl₂((S) - 3, 5 - tBu - MeOBIPHEP)((R, R) - DPEN)] 14.86 mg (1.05 × 10⁻⁶ mol、S / C20'000)、ギ酸ナトリウム75.00 mg (1.10 mmol)および1, 1, 1 - トリフルオロアセトン23.44 g (209.2 mmol)を仕込んだ。オートクレーブを密閉して、水素化を撪拌しながら40 で水素40 × 10⁵ Paの下で実行した。10時間後、反応温度を2時間60 に上昇した。次に、オートクレーブを通気して開いた。99.2% eeおよび99.1%純度を有する粗生成物(24.55 g、添加剤を含む)を単離した。34 / 150 mbarでの粗生成物の蒸留を行って、無色の油状物として99.2% eeおよび99.6%純度を有する標記化合物96% (補正した)(23.91 g、添加剤を含む)が得られた。

【0055】

実施例 2

(S) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - プロパノール

35 - mlステンレス製オートクレーブに、空気中で、1, 1, 1 - トリフルオロアセトン3.125 g (27.89 mmol)、[RuCl₂((S) - 3, 5 - tBu - C3 - Tun a - MeOBIPHEP)((R, R) - DPEN)] 1.99 mg (1.39 × 10⁻⁶ mol、S / C20'000)、ギ酸ナトリウム0.80 mg (11.5 × 10⁻⁶ mol) および添加剤として水0.100 gを仕込んだ。オートクレーブを密閉して、水素化を撪拌しながら40 で水素40 × 10⁵ Paの下で実行した。20時間後、オートクレーブを通気して開いた。99.3% eeおよび> 99.9%純度を有する粗生成物(2.825 g、添加剤を含む)を、帯黄色の油状物として単離した。粗生成物のバルブ・ツー・バルブ蒸留(オープン温度: 室温 ~ 130、1 atm)を行って、無色の油状物として99.3% eeおよび> 99.9%純度を有する標記化合物81% (補正した)(2.665 g、添加剤を含む)が得られた。

【0056】

実施例 3

(S) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - プロパノール

35 - mlステンレス製オートクレーブに、空気中で、1, 1, 1 - トリフルオロアセトン3.125 g (27.89 mmol)、[RuCl₂((S) - 3, 5 - tBu - MeOBIPHEP)((R, R) - DPEN)] 3.16 mg (2.23 × 10⁻⁶ mol、S / C12500)、ギ酸ナトリウム0.80 mg (11.5 × 10⁻⁶ mol) および添加剤として(S) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - プロパノール0.102 g (0.89 mmol、99.3% ee)を仕込んだ。オートクレーブを密閉して、水素化を撪拌しながら40 で水素40 × 10⁵ Paの下で実行した。20時間後、オートクレーブを通気して開いた。99.0% eeおよび88.8%純度を有する粗生成物(2.974 g、添加剤を含む)を、帯黄色の油状物として単離した。粗生成物のバルブ・ツー・バルブ蒸留(オープン温度: 室温 ~ 130、1 atm)を行って、無色の油状物として99.0% eeおよび98.2%

10

20

30

40

50

純度を有する標記化合物 77% (補正した) (2.606 g、添加剤を含む) が得られた。

【0057】

実施例 4

(S) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - プロパノール

35 - ml ステンレス製オートクレーブに、空気中で、1, 1, 1 - トリフルオロアセトン 3.125 g (27.89 mmol)、[RuCl₂((S) - 3, 5 - tBu - MeOBIPHEP)((R, R) - DPEN)] 1.97 mg (1.39 × 10⁻⁶ mol、S/C 12500) およびギ酸ナトリウム 0.80 mg (11.5 × 10⁻⁶ mol) を仕込んだ。オートクレーブを密閉して、水素化を攪拌しながら 40 °C で水素 4.0 × 10⁵ Pa の下で実行した。64 時間後、オートクレーブを通気して開いた。97.4% ee および 98% 純度を有する粗生成物 (2.911 g、添加剤を含む) を、帯黄色の油状物として単離した。粗生成物のバルブ・ツー・バルブ蒸留 (オープン温度: 室温 ~ 130 °C、1 atm) を行って、無色の油状物として 97.0% ee および 99.1% 純度を有する標記化合物 88% (2.814 g) が得られた。

10

【0058】

実施例 5

(S) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - プロパノール

35 - ml ステンレス製オートクレーブに、空気中で、1, 1, 1 - トリフルオロアセトン 3.125 g (27.89 mmol)、[RuCl₂((S) - 3, 5 - tBu - MeOBIPHEP)((R, R) - DPEN)] 4.00 mg (2.82 × 10⁻⁶ mol、S/C 10000)、ナトリウム (rac) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - プロパノラート 1.50 mg (11.5 × 10⁻⁶ mol) および添加剤として (S) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - プロパノール 1.035 g (9.06 mmol、99.3% ee) を仕込んだ。オートクレーブを密閉して、水素化を攪拌しながら 40 °C で水素 4.0 × 10⁵ Pa の下で実行した。20 時間後、オートクレーブを通気して開いた。99.0% ee および 75.1% 純度を有する粗生成物 (2.770 g、添加剤を含む) を、帯黄色の油状物として単離した。粗生成物のバルブ・ツー・バルブ蒸留 (オープン温度: 室温 ~ 130 °C、1 atm) を行って、無色の油状物として 98.9% ee および 90.2% 純度を有する標記化合物 31% (2.128 g、添加剤を含む) が得られた。

20

30

【0059】

実施例 6

(S) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - プロパノール

35 - ml ステンレス製オートクレーブに、空気中で、1, 1, 1 - トリフルオロアセトン 3.125 g (27.89 mmol)、[RuCl₂((S) - 3, 5 - tBu - MeOBIPHEP)((R, R) - DPEN)] 16.00 mg (11.30 × 10⁻⁶ mol、S/C 2500) およびトリエチルアミン 1.56 μl (11.2 × 10⁻⁶ mol) を仕込んだ。オートクレーブを密閉して、水素化を攪拌しながら 40 °C で水素 4.0 × 10⁵ Pa の下で実行した。24 時間後、オートクレーブを通気して開いた。99.0% ee および 70.5% 純度を有する粗生成物 (1.659 g) を、帯黄色の油状物として単離した。粗生成物のバルブ・ツー・バルブ蒸留 (オープン温度: 室温 ~ 130 °C、1 atm) を行って、無色の油状物として 98.8% ee および 94.4% 純度を有する標記化合物 35% (1.166 g) が得られた。

40

【0060】

実施例 7

(S) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - プロパノール

実施例 6 と同様の方法であるが、塩基としてトリエチルアミンの代わりにカリウム tert - ブチラート 1.30 mg (11.5 × 10⁻⁶ mol) の存在下、標記化合物をバルブ・ツー・バルブ蒸留後、95.8% ee および 90.4% 純度を有する 19% 収率 (0.681 g) で単離した。

50

【0061】

実施例8

(S) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - プロパノール

実施例6と同様の方法であるが、塩基としてトリエチルアミンの代わりに酢酸ナトリウム 1.00 mg ($1.1.5 \times 10^{-6}$ mol) の存在下、標記化合物をバルブ・ツー・バルブ蒸留後、97.0% ee および 97.3% 純度を有する 40% 収率 (1.320 g) で単離した。

【0062】

実施例9

(S) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - プロパノール

実施例6と同様の方法であるが、塩基としてトリエチルアミンの代わりにギ酸ナトリウム 0.80 mg ($1.1.5 \times 10^{-6}$ mol) の存在下、標記化合物をバルブ・ツー・バルブ蒸留後、97.9% ee および 97.3% 純度を有する 50% 収率 (1.626 g) で単離した。

10

【0063】

実施例10

(S) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - プロパノール

実施例6と同様の方法であるが、塩基としてトリエチルアミンの代わりに炭酸水素ナトリウム 1.00 mg ($1.1.5 \times 10^{-6}$ mol) の存在下、標記化合物をバルブ・ツー・バルブ蒸留後、96.5% ee および 96.6% 純度を有する 66% 収率 (0.737 g) で

20

単離した。

【0064】

実施例11

(S) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - プロパノール

実施例6と同様の方法であるが、塩基としてトリエチルアミンの代わりに炭酸セシウム 3.60 mg ($1.1.5 \times 10^{-6}$ mol) の存在下、標記化合物をバルブ・ツー・バルブ蒸留後、97.7% ee および 89.7% 純度を有する 21% 収率 (0.737 g) で単離した。

【0065】

実施例12

(S) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - プロパノール

実施例6と同様の方法であるが、塩基としてトリエチルアミンの代わりにナトリウムフェノレート三水和物 2.00 mg ($1.1.5 \times 10^{-6}$ mol) の存在下、標記化合物をバルブ・ツー・バルブ蒸留後、94.8% ee および 86.5% 純度を有する 11% 収率 (0.407 g) で単離した。

30

【0066】

実施例13

(S) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - プロパノール

実施例6と同様の方法であるが、塩基としてトリエチルアミンの代わりに酢酸銀 (I) 3.80 mg ($1.1.5 \times 10^{-6}$ mol) の存在下、標記化合物をバルブ・ツー・バルブ蒸留後、95.7% ee および 98.3% 純度を有する 58% 収率 (1.880 g) で単離した。

40

【0067】

実施例14

(S) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - プロパノール

35 - ml ステンレス製オートクレーブに、空気中で、1, 1, 1 - トリフルオロアセトン 3.125 g (27.89 mmol)、[RuCl₂((S)-3, 5 - iPr - MeOBIPHEN)] ((R, R) - DPEN)] 2.90 mg (2.22×10^{-6} mol)、S/C 12500)、ギ酸ナトリウム 0.80 mg ($1.1.5 \times 10^{-6}$ mol) および添加剤として (S) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - プロパノール 0.100 g (0.89 mmol、

50

99.3% ee) を仕込んだ。オートクレーブを密閉して、水素化を攪拌しながら40℃で水素40×10⁵ Paの下で実行した。20時間後、オートクレーブを通気して開いた。97.9% eeおよび52.6%純度を有する粗生成物(2.631 g、添加剤を含む)を、帯黄色の油状物として単離した。粗生成物のバルブ・ツー・バルブ蒸留(オープン温度: 室温~130℃、1 atm)を行って、無色の油状物として97.6% eeおよび82.2%純度を有する標記化合物40%(補正した)(1.667 g、添加剤を含む)が得られた。

【0068】

実施例15

(S)-1,1,1-トリフルオロ-2-プロパノール

実施例14と同様の方法であるが、触媒として[RuCl₂((S)-3,5-tBu-MeOBIPHEP)((R,R)-DPEN)]の代わりに[RuCl₂((S)-3,5-tPe-MeOBIPHEP)((R,R)-DPEN)] 3.40 mg (2.22×10⁻⁶ mol、S/C12500)の存在下、標記化合物をバルブ・ツー・バルブ蒸留後、98.7% eeおよび96.4%純度を有する78%収率(補正した)(2.679 g、添加剤を含む)で単離した。

【0069】

実施例16

(S)-1,1,1-トリフルオロ-2-プロパノール

実施例14と同様の方法であるが、触媒として[RuCl₂((S)-3,5-tBu-MeOBIPHEP)((R,R)-DPEN)]の代わりに[RuCl₂((S)-3,5-tBu-4-MeO-MeOBIPHEP)((R,R)-DPEN)] 3.35 mg (2.23×10⁻⁶ mol、S/C12500)の存在下、標記化合物をバルブ・ツー・バルブ蒸留後、98.0% eeおよび93.2%純度を有する76%収率(補正した)(2.697 g、添加剤を含む)で単離した。

【0070】

実施例16.2

(S)-1,1,1-トリフルオロ-2-プロパノール

実施例1.2と同様の方法であるが、触媒として[RuCl₂((S)-3,5-tBu-MeOBIPHEP)((R,R)-DPEN)]の代わりに[RuCl₂((S)-DTBM-SEGPHOS)((R,R)-DPEN)] 32.7 mg (10.5×10⁻⁶ mol、S/C20000)の存在下、標記化合物をバルブ・ツー・バルブ蒸留後、98.8% eeおよび98.9%純度を有する88%収率(補正した)(20.90 g、添加剤を含む)で単離した。

【0071】

実施例17

(S)-1,1,1-トリフルオロ-2-プロパノール

実施例1と同様の方法であるが、触媒として[RuCl₂((S)-3,5-tBu-MeOBIPHEP)((R,R)-DPEN)]の代わりに[RuCl₂((S)-3,5-tBu-MeOBIPHEP)(EN)] 17.27 mg (13.67×10⁻⁶ mol、S/C20000)、ギ酸ナトリウム0.8 mgの代わりに10.0 mg (0.144 mmol)の存在下、標記化合物をバルブ・ツー・バルブ蒸留後、95.9% eeおよび97.7%純度を有する33%収率(補正した)(1.144 g、添加剤を含む)で単離した。

【0072】

実施例18

(S)-1,1,1-トリフルオロ-2-プロパノール

35-mlステンレス製オートクレーブに、空気中で、1,1,1-トリフルオロアセトン3.125 g (27.89 mmol)、[RuCl₂((S)-3,5-Xyl-MeOBIPHEP)((R,R)-DPEN)] 2.90 mg (12.05×10⁻⁶ mol、S/C2300)および酢酸銀(I) 3.80 mg (22.5×10⁻⁶ mol)を仕込んだ。オ

10

20

30

40

50

オートクレーブを密閉して、水素化を攪拌しながら40℃で水素4.0×10⁵ Paの下で実行した。24時間後、オートクレーブを通気して開いた。59.9% eeおよび88.4%純度を有する粗生成物(1.944 g)を、帯黄色の油状物として単離した。粗生成物のバルブ・ツー・バルブ蒸留(オープン温度:室温~130℃、1 atm)を行って、無色の油状物として95.8% eeおよび95.1%純度を有する標記化合物47%(1.559 g)が得られた。

【0073】

実施例19

(S)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-プロパノール

実施例1と同様の方法であるが、触媒として[RuCl₂((S)-3, 5-tBu-MeOBIPHEP)((R, R)-DPEN)]の代わりに[RuCl₂((S)-3, 5-tBu-MeOBIPHEP)((rac)-DPEN)] 19.35 mg (13.67×10⁻⁶ mol、S/C2000)およびギ酸ナトリウム0.8 mgの代わりに10.0 mg (0.144 mmol)の存在下、標記化合物をバルブ・ツー・バルブ蒸留後、98.7% eeおよび>99.9%純度を有する98%収率(補正した)(3.168 g、添加剤を含む)で単離した。

【0074】

実施例20

(S)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-プロパノール

185-mlステンレス製オートクレーブに、アルゴン下、グローブボックス中で、1, 1, 1-トリフルオロアセトン23.44 g (209.2 mmol)、[RuCl₂((S)-3, 5-tBu-MeOBIPHEP)((R, R)-DPEN)] 14.81 mg (10.46×10⁻⁶ mol、S/C2000)、ギ酸ナトリウム75.00 mg (1.103 mmol)および添加剤として水0.750 gを仕込んだ。オートクレーブを密閉し、水素化圧を4.0×10⁵ Paに設定して、水素化を攪拌しながら40℃で10時間、そして60℃で2時間の下で実行した。次に、オートクレーブを通気して開いた。99.2% eeおよび99.5%純度を有する粗生成物(24.23 g、添加剤を含む)を、帯黄色の油状物として単離した。粗生成物の蒸留(50℃、1.5×10⁴ Pa)を行って、無色の油状物として99.2% eeおよび99.8%純度を有する標記化合物95%(23.41 g、添加剤を含む)が得られた。

【0075】

実施例21

(S)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-プロパノール

実施例1と同様の方法であるが、触媒として[RuCl₂((S)-3, 5-tBu-MeOBIPHEP)((R, R)-DPEN)]の代わりに[RuCl₂((S)-MeOBIPHEP)((R, R)-DPEN)] 14.01 mg (13.67×10⁻⁶ mol、S/C2000)およびギ酸ナトリウム0.8 mgの代わりに10.0 mg (0.144 mmol)の存在下、標記化合物をバルブ・ツー・バルブ蒸留後、98.0% eeおよび74.8%純度を有する40%収率(1.800 g、添加剤を含む)で単離した。

【0076】

実施例22

(S)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-プロパノール

実施例1と同様の方法であるが、触媒として[RuCl₂((S)-3, 5-tBu-MeOBIPHEP)((R, R)-DPEN)]の代わりに[RuCl₂((S)-TMBTP)((R, R)-DPEN)] 13.60 mg (13.94×10⁻⁶ mol、S/C2000)およびギ酸ナトリウム0.8 mgの代わりに10.0 mg (0.144 mmol)の存在下、標記化合物をバルブ・ツー・バルブ蒸留後、93.2% eeおよび67.1%純度を有する32%収率(1.602 g、添加剤を含む)で単離した。

【0077】

Noyori条件下でルテニウム-ジクロロ-触媒[RuCl₂((S)-3, 5-tB

10

20

30

40

50

u - Me O B I P H E P) ((R , R) - D P E N)] を使用する 1 , 1 , 1 - トリフル
オロアセトンの不斉水素化 (比較用)

【 0 0 7 8 】

実施例 2 3

(S) - 1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 2 - プロパノール

3 5 - ml ステンレス製オートクレーブに、空気中で、1 , 1 , 1 - トリフルオロアセトン 1 . 2 2 5 g (1 0 . 9 3 mmol)、[R u C l ₂ ((S) - 3 , 5 - t B u - M e O B I P H E P) ((R , R) - D P E N)] 7 . 7 4 mg (5 . 4 7 × 1 0 ⁻⁶ mol、S / C 2 0 0 0)、カリウム tert . - ブチラート 6 . 6 0 mg (5 4 . 7 × 1 0 ⁻⁶ mol) および 2 - プロパノール 4 ml を仕込んだ。オートクレーブを密閉して、水素化を攪拌しながら 4 0 10
で水素 4 0 × 1 0 ⁵ Pa の下で実行した。2 4 時間後、オートクレーブを通気して開いた。粗反応溶液は、9 8 . 1 % ee を有する (S) - 1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 2 - プロパノール 5 0 . 3 % (溶媒 2 - プロパノールは組み込まない、実施例 1 に記載の通りの GC 法) を含有した。(S) - 1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 2 - プロパノールと溶媒 2 - プロパノール間のおおよそ 4 - 5 のわずかな沸点の相違のために、無溶媒の、純粋な (S) - 1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 2 - プロパノールは、単蒸留により単離することができなかった。

【 0 0 7 9 】

ルテニウム - ヒドリド - 触媒を使用する 1 , 1 , 1 - トリフルオロアセトンの不斉水素化
: 実施例 2 4 ~ 2 8 20

【 0 0 8 0 】

実施例 2 4

(S) - 1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 2 - プロパノール

3 5 - ml ステンレス製オートクレーブに、空気中で、1 , 1 , 1 - トリフルオロアセトン 3 . 1 2 5 g (2 7 . 8 9 mmol) および [R u H (B H ₄) ((S) - M e O B I P H E P) ((R , R) - D P E N)] 2 . 9 0 mg (1 4 . 2 6 × 1 0 ⁻⁶ mol、S / C 2 0 0 0) を仕込んだ。オートクレーブを密閉して、水素化を攪拌しながら 4 0 30
で水素 4 0 × 1 0 ⁵ Pa の下で実行した。2 4 時間後、オートクレーブを通気して開いた。9 4 . 3 % ee および > 9 9 . 9 % 純度を有する粗生成物 (2 . 0 6 8 g) を、帯黄色の油状物として単離した。粗生成物のバルブ・ツー・バルブ蒸留 (オープン温度 : 室温 ~ 1 3 0 、 1 at m) を行って、無色の油状物として 9 4 . 2 % ee および > 9 9 . 9 % 純度を有する標記化合物 5 3 % (1 . 6 7 4 g) が得られた。

【 0 0 8 1 】

実施例 2 5

(S) - 1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 2 - プロパノール

3 5 - ml ステンレス製オートクレーブに、空気中で、1 , 1 , 1 - トリフルオロアセトン 1 . 2 4 0 g (1 1 . 0 7 mmol) および [R u H (B H ₄) ((S) - 3 , 5 - X y l - M e O B I P H E P) ((R , R) - D P E N)] 5 4 . 0 0 mg (5 2 . 7 × 1 0 ⁻⁶ mol、S / C 2 0 0 0) を仕込んだ。オートクレーブを密閉して、水素化を攪拌しながら 4 0 40
で水素 4 0 × 1 0 ⁵ Pa の下で実行した。3 時間後、オートクレーブを通気して開いた。9 2 . 4 % ee および 9 8 . 9 % 純度を有する粗生成物 7 5 % (0 . 9 6 0 g) を、帯黄色の油状物として単離した。

【 0 0 8 2 】

実施例 2 6

(S) - 1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 2 - プロパノール

3 5 - ml ステンレス製オートクレーブに、空気中で、1 , 1 , 1 - トリフルオロアセトン 1 . 2 4 0 g (1 1 . 0 7 mmol) および [R u H (B H ₄) ((S) - 3 , 5 - X y l - M e O B I P H E P) ((S , S) - D P E N)] 5 4 . 0 0 mg (5 2 . 7 × 1 0 ⁻⁶ mol、S / C 2 0 0 0) を仕込んだ。オートクレーブを密閉して、水素化を攪拌しながら 4 0 50
で水素 4 0 × 1 0 ⁵ Pa の下で実行した。3 時間後、オートクレーブを通気して開いた

。89.2% eeおよび>99.9%純度を有する粗生成物76%(0.980g)を、帯黄色の油状物として単離した。

【0083】

実施例27

(S)-1,1,1-トリフルオロ-2-プロパノール

185-mlステンレス製オートクレーブに、空気中で、1,1,1-トリフルオロアセトン25.000g(223.1mmol)および[RuH(BH₄)((S)-3,5-iPr-MeOBIPHEP)((R,R)-DPEN)]139.00mg(0.11mmol、S/C2000)を仕込んだ。オートクレーブを密閉して、水素化を攪拌しながら40

10

で水素20×10⁵Paの下で実行した。20時間後、オートクレーブを通気して開いた。97.5% eeおよび>99.9%純度を有する粗生成物(23.754g)を、帯黄色の油状物として分離した。粗生成物の減圧蒸留(オープン温度:55、10⁴Pa)を行って、無色の油状物として97.4% eeおよび>99.9%純度を有する標記化合物86%(21.781g)が得られた。

【0084】

実施例28

(S)-1,1,1-トリフルオロ-2-プロパノール

35-mlステンレス製オートクレーブに、空気中で、1,1,1-トリフルオロアセトン3.125g(27.89mmol)および[RuH(BH₄)((S)-TMBTP)((R,R)-DPEN)]10.00mg(10.9×10⁻⁶mol、S/C2500)を

20

仕込んだ。オートクレーブを密閉して、水素化を攪拌しながら40 Paの下で実行した。24時間後、オートクレーブを通気して開いた。93.2% eeおよび92.5%純度を有する粗生成物(1.976g)を、帯黄色の油状物として分離した。粗生成物のバルブ・ツー・バルブ蒸留(オープン温度:室温~130、1atm)を行って、無色の油状物として93.3% eeおよび92.7%純度を有する標記化合物52%(1.777g)が得られた。

【0085】

Noyori条件下でルテニウム-ヒドリド-触媒[RuH(BH₄)((S)-3,5-Xyl-MeOBIPHEP)((R,R)-DPEN)]を使用する1,1,1-トリフルオロアセトンの不斉水素化(比較用)

30

【0086】

実施例29

(S)-1,1,1-トリフルオロ-2-プロパノール

35-mlステンレス製オートクレーブに、空気中で、1,1,1-トリフルオロアセトン1.250g(11.16mmol)、[RuH(BH₄)((S)-3,5-Xyl-MeOBIPHEP)((R,R)-DPEN)]7.00mg(5.58×10⁻⁶mol、S/C2000)および2-プロパノール4mlを仕込んだ。オートクレーブを密閉して、水素化を攪拌しながら40 Paの下で実行した。24時間後、オートクレーブを通気して開いた。粗反応溶液は、92.1% eeを有する(S)-1,1,1-トリフルオロ-2-プロパノール75.7%(溶媒2-プロパノールは組み込まない、実施例1に記載の通りのGC法)を含有した。(S)-1,1,1-トリフルオロ-2-プロパノールと溶媒2-プロパノール間のおおよそ4-5のわずかな沸点の相違のために、無溶媒の、純粋な(S)-1,1,1-トリフルオロ-2-プロパノールは、単蒸留により単離することができなかった。

40

【0087】

ルテニウム-ジクロロ触媒の合成:実施例30~40

実施例30

[RuCl₂((S)-3,5-tBu-MeOBIPHEP)((R,R)-DPEN)]

R. Noyoriら(J. Am. Chem. Soc. 1995,117,2675)と同様に、還流冷却器を備

50

えた100ml二頸丸底フラスコに、アルゴン雰囲気下で、(S)-3,5-tBu-MeOBIPHEP 1.378g (1.336mmol)、[RuCl₂(ベンゼン)]₂ 0.668g (1.336mmol)およびDMF 55mlを仕込んだ。褐色の溶液を100で10分間攪拌した。室温で、(R,R)-DPEN 0.567g (2.671mmol)を加えて、褐色の溶液を室温で6日間攪拌した。揮発物を回転蒸発(10³Pa、60)により除去して、残留物を室温で2時間減圧下(100Pa)で乾燥した。ヘキサン55mlを残留物に加えて、形成した懸濁液を室温で10分間攪拌した。上澄みをマイクロ-フィルターキャンドルで吸引除去して、濾液を回転蒸発させ乾固(2000Pa、45)した。粗生成物を、30分間、0でペンタン10mlに消化し、そして上澄みを濾別して(上記の通り)、黄色の結晶質固体として標記化合物82%(1.558g)を得た。³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃): 49.5 ppm (s). MS: 1414.8 (M⁺).

10

【0088】

実施例30.2

[RuCl₂((S)-3,5-tBu-MeOBIPHEP)((R,R)-DPEN)]

実施例30と同様に、還流冷却器を備えた20l二頸丸底フラスコに、アルゴン雰囲気下で、(S)-3,5-tBu-MeOBIPHEP 700.0g (678.6mol)、[RuCl₂(ベンゼン)]₂ 339.4g (678.6g)およびDMF 7.7lを仕込んだ。褐色の溶液を100で10分間攪拌した。室温で、(R,R)-DPEN 288.1g (1.357mol)を加えて、褐色の溶液を室温で3時間攪拌した。0~5に反応混合物を冷却した後、水7lとろ過助剤としてジカライト・スピーデックス(dicalite speedex) 1kgを加えた。形成した懸濁液を濾別して、フィルターケーキを水21lで洗浄した。次に、ケーキを室温で1時間、塩化メチレン7l中に懸濁した。懸濁液を濾別して、フィルターケーキを塩化メチレン3.5lで洗浄した。合わせた濾液を、総量およそ5lに濃縮した。次に、メタノール15lを加え、そして得られた溶液を再度およそ5lに濃縮して、橙色の懸濁液が得られた。懸濁液を0~5に冷却して濾過した。フィルターケーキを氷冷メタノール2lで洗浄して、乾燥後、橙色の結晶質固体として標記化合物83%(800.0g)を得た。³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃): 49.5 ppm (s). MS: 1414.8 (M⁺).

20

【0089】

実施例31

[RuCl₂((S)-3,5-tBu-C3-Tuna-MeOBIPHEP)((R,R)-DPEN)]

実施例30と同様の方法において、標記化合物を、(S)-3,5-tBu-C3-Tuna-MeOBIPHEP 0.300g (0.287mmol)(X. Zhangら、J. Org. Chem. 2000,65,6223と同様に調製した)、[RuCl₂(ベンゼン)]₂ 0.108g (0.216mmol)および(R,R)-DPEN 0.092g (0.433mmol)から出発して、明帯褐色の結晶質固体として>99%(0.422g)の収率で合成した(反応時間2日間)。³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃): 50.9 ppm (s). MS: 1426.3 (M⁺).

30

【0090】

実施例32

[RuCl₂((S)-MeOBIPHEP)((R,R)-DPEN)]

実施例30と同様の方法において、標記化合物を、(S)-MeOBIPHEP 1.000g (1.716mmol)、[RuCl₂(ベンゼン)]₂ 0.429g (0.858mmol)および(R,R)-DPEN 0.376g (1.716mmol)から出発して、黄色の結晶質固体として81%(1.370g)の収率で合成した(反応時間6時間)。³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃): 46.4 ppm (s). MS: 931.1 (M-Cl⁺).

40

【0091】

実施例33

[RuCl₂((S)-3,5-Xyl-MeOBIPHEP)((R,R)-DPEN)]

50

)]

実施例 30 と同様の方法において、標記化合物を、(S) - 3, 5 - Xyl - MeOBIPHEP 0.405 g (0.583 mmol)、[RuCl₂ (ベンゼン)]₂ 0.146 g (0.291 mmol) および (R, R) - DPEN 0.128 g (0.583 mmol) から出発して、黄色の結晶質固体として 91% (0.587 g) の収率で合成した (反応時間 6 時間)。³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃): 46.9 ppm (s). MS: 1043.3 (M-Cl⁺).

【0092】

実施例 34

[RuCl₂ ((S) - 3, 5 - Xyl - MeOBIPHEP) ((S, S) - DPEN)]

10

実施例 30 と同様の方法において、標記化合物を、(S) - 3, 5 - Xyl - MeOBIPHEP 0.800 g (1.150 mmol)、[RuCl₂ (ベンゼン)]₂ 0.288 g (0.576 mmol) および (S, S) - DPEN 0.244 g (1.150 mmol) から出発して、黄色の結晶質固体として 58% (0.715 g) の収率で合成した (反応時間 6 時間)。³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃): 45.3 ppm (s). MS: 1043.8 (M-Cl⁺).

【0093】

実施例 35

[RuCl₂ ((S) - 3, 5 - iPr - MeOBIPHEP) ((R, R) - DPEN)]

20

実施例 30 と同様の方法において、標記化合物を、(S) - 3, 5 - iPr - MeOBIPHEP 0.324 g (0.352 mmol)、[RuCl₂ (ベンゼン)]₂ 0.088 g (0.176 mmol) および (R, R) - DPEN 0.077 g (0.352 mmol) から出発して、黄色の結晶質固体として 86% (0.437 g) の収率で合成した (反応時間 2 日間)。³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃): 49.7 ppm (s). MS: 1267.5 (M-Cl⁺).

【0094】

実施例 36

[RuCl₂ ((S) - 3, 5 - tPe - MeOBIPHEP) ((R, R) - DPEN)]

30

実施例 30 と同様の方法において、標記化合物を、(S) - 3, 5 - tPe - MeOBIPHEP 0.850 g (0.743 mmol)、[RuCl₂ (ベンゼン)]₂ 0.372 g (0.744 mmol) および (R, R) - DPEN 0.316 g (1.488 mmol) から出発して、黄色の結晶質固体として 55% (0.626 g) の収率で合成した (反応時間 7 日間)。³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃): 48.4 ppm (s). MS: 1526.8 (M⁺).

【0095】

実施例 37

[RuCl₂ ((S) - 3, 5 - tBu - MeOBIPHEP) (EN)]

実施例 30 と同様の方法において、標記化合物を、(S) - 3, 5 - tBu - MeOBIPHEP 1.000 g (0.970 mmol)、[RuCl₂ (ベンゼン)]₂ 0.485 g (0.970 mmol) およびエチレンジアミン 0.131 ml (1.936 mmol) から出発して、黄色の結晶質固体として 83.4% (1.022 g) の収率で合成した (反応時間 24 時間)。³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃): 47.7 ppm (s). MS: 1262.6 (M⁺).

40

【0096】

実施例 38

[RuCl₂ ((S) - 3, 5 - tBu - 4 - MeO - MeOBIPHEP) ((R, R) - DPEN)]

実施例 30 と同様の方法において、標記化合物を、(S) - 3, 5 - tBu - 4 - MeO - MeOBIPHEP 1.000 g (0.893 mmol)、[RuCl₂ (ベンゼン)]₂ 0.447 g (0.894 mmol) および (R, R) - DPEN 0.379 g (1.785 mmol) から出発して、帯褐色の結晶質固体として 54% (0.731 g) の収率で合成した (反応時間 7 日間)。³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃): 46.5 ppm (s). MS: 1502.7

50

(M⁺).

【0097】

実施例38.2

[RuCl₂((S)-DTBM-SEGPHOS)((R,R)-DPEN)]

実施例30と同様の方法において、標記化合物を、(S)-DTBM-Segphos 0.400g(0.339mmol)、[RuCl₂(ベンゼン)]₂ 0.170g(0.340mmol)および(R,R)-DPEN 0.148g(0.676mmol)から出発して、黄色の結晶質固体として98%(0.519g)の収率で合成した(反応時間5時間)。³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃): 47.4 ppm (s). MS: 1562.7 (M⁺).

【0098】

実施例39

[RuCl₂((S)-TMBTTP)((R,R)-DPEN)]

実施例30と同様の方法において、標記化合物を、(S)-TMBTTP 2.000g(3.380mmol)、[RuCl₂(ベンゼン)]₂ 1.268g(2.535mmol)および(R,R)-DPEN 1.076g(5.070mmol)から出発して、黄色の結晶質固体として>99.9%(3.608g)の収率で合成した(反応時間1時間)。³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃): 46.6 ppm (s); MS: 976.1 (M⁺).

【0099】

実施例40

[RuCl₂((S)-3,5-tBu-MeOBIPHEP)((rac)-DPEN)]

実施例30と同様の方法において、標記化合物を、(S)-3,5-tBu-MeOBIPHEP 0.500g(0.485mmol)、[RuCl₂(ベンゼン)]₂ 0.242g(0.484mmol)および(rac)-DPEN 0.206g(0.970mmol)から出発して、帯褐色の結晶質固体として71%(0.490g)の収率で合成した(反応時間24時間)。³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃): 49.5 ppm (s), 48.7 ppm (s). MS: 1414.7 (M⁺).

【0100】

ルテニウム-ヒドリド-触媒の合成: 実施例41~45

実施例41

[RuH(BH₄)((S)-MeOBIPHEP)((R,R)-DPEN)]

R. Noyorira (J. Am. Chem. Soc. 2002, 124, 6508)と同様に、還流冷却器を備えた200ml 二頸丸底フラスコに、アルゴン雰囲気下で、[RuCl₂((S)-MeOBIPHEP)((R,R)-DPEN)] 1.500g(1.463mmol)、水素化ホウ素ナトリウム1.441g(36.58mmol)、トルエン30mlおよびエタノール30mlを仕込んだ。黄色の溶液を65℃で10分間、そして室温で30分間攪拌した。懸濁液を、回転蒸発(2000Pa、40℃)によりおよそ20mlの量まで濃縮した。トルエン30mlを加えて、懸濁液をセライトパッドを通じて濾過した。濾液を蒸発乾固(2000Pa、40℃)した。得られた粗生成物を、室温で、30分間ヘキサン80mlに消化した。上澄みをマイクロ-フィルターキャンドルで吸引除去して、白色の結晶質固体として標記化合物98%(1.388g)を得た。³¹P NMR (121 MHz, C₆D₆): 87.5 ppm (d, J=41 Hz), 84.4 ppm (d, J=41 Hz). MS: 912.2 (M⁺).

【0101】

実施例42

[RuH(BH₄)((S)-3,5-Xyl-MeOBIPHEP)((R,R)-DPEN)]

実施例41と同様の方法において、標記化合物を、[RuCl₂((S)-3,5-Xyl-MeOBIPHEP)((R,R)-DPEN)] 0.800g(0.709mmol)および水素化ホウ素ナトリウム0.699g(17.73mmol)から出発して、白色の結晶質固体として88%(0.638g)の収率で合成した。³¹P NMR (121 MHz, C₆D₆):

88.1 ppm (d, J=41 Hz), 85.7 ppm (d, J=41 Hz). MS: 1009.4 (M-BH₄⁺).

【 0 1 0 2 】

実施例 4 3

[RuH (BH₄) ((S) - 3 , 5 - X y l - M e O B I P H E P) ((S , S) - D P E N)]

実施例 4 1 と同様の方法において、標記化合物を、[RuCl₂ ((S) - 3 , 5 - X y l - M e O B I P H E P) ((S , S) - D P E N)] 1 . 0 0 0 g (0 . 8 3 4 mmol) および水素化ホウ素ナトリウム 0 . 8 2 2 g (2 0 . 8 5 mmol) から出発して、白色の結晶質固体として 9 3 % (0 . 7 9 5 g) の収率で合成した。³¹P NMR (121 MHz, C₆D₆): 88.0 ppm (d, J=41 Hz), 84.7 ppm (d, J=41 Hz). MS: 1009.4 (M-BH₄⁺).

10

【 0 1 0 3 】

実施例 4 4

[RuH (BH₄) ((S) - 3 , 5 - i P r - M e O B I P H E P) ((R , R) - D P E N)]

実施例 4 1 と同様の方法において、標記化合物を、[RuCl₂ ((S) - 3 , 5 - i P r - M e O B I P H E P) ((R , R) - D P E N)] 0 . 6 8 9 g (0 . 5 2 9 mmol) および水素化ホウ素ナトリウム 0 . 5 2 1 g (1 3 . 2 2 mmol) から出発して、帯黄色の結晶質固体として > 9 9 % (0 . 6 9 0 g) の収率で合成した。³¹P NMR (121 MHz, C₆D₆): 89.7 ppm (d, J=42 Hz), 84.5 ppm (d, J=42 Hz). MS: 1248.4 (M⁺).

20

【 0 1 0 4 】

実施例 4 5

[RuH (BH₄) ((S) - T M B T P) ((R , R) - D P E N)]

実施例 4 1 と同様の方法において、標記化合物を、[RuCl₂ ((S) - T M B T P) ((R , R) - D P E N)] 1 . 0 0 0 g (1 . 0 3 0 mmol) および水素化ホウ素ナトリウム 1 . 0 1 5 g (2 5 . 7 6 mmol) から出発して、帯褐色の結晶質固体として 9 6 % (0 . 9 0 9 g) の収率で合成した。³¹P NMR (121 MHz, C₆D₆): 86.1 ppm (d, J=40 Hz), 81.9 ppm (d, J=40 Hz). MS: 919.9 (M⁺).

フロントページの続き

- (74)代理人 100135873
弁理士 小澤 圭子
- (74)代理人 100116528
弁理士 三宅 俊男
- (74)代理人 100122736
弁理士 小國 泰弘
- (74)代理人 100122747
弁理士 田中 洋子
- (74)代理人 100132540
弁理士 生川 芳徳
- (74)代理人 100146031
弁理士 柴田 明夫
- (72)発明者 プエンテナー, クルト
スイス国、ツェーハー - 4 0 5 2 バーゼル、ゲラートシュトラーセ 1 3 5
- (72)発明者 ヴァルトマイヤー, ピウス
スイス国、ツェーハー - 4 3 1 7 ヴェーゲンシュテッテン、パッハシュトラーセ 1 0

審査官 今井 周一郎

- (56)参考文献 特開2003-104993(JP, A)
特開2002-080429(JP, A)
特開2003-252884(JP, A)
特開2002-284790(JP, A)
国際公開第2005/016943(WO, A1)
M. BUCCIARELLI, SYNTHESIS, 1983年11月, P897-899
TANG W, CHEMICAL REVIEWS, 米国, ACS, 2003年, V103 N8, P3029-3069

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07C 29/145
C07C 31/38
C07B 53/00
CAplus/REGISTRY(STN)