

s-PICA触媒による多置換アセトフェノン類および ケトエステル類の不斉水素化反応

Asymmetric Hydrogenation of Polysubstituted Acetophenones
and Keto esters Catalyzed by s-PICA Catalyst

片山 武昭 TAKEAKI KATAYAMA

関東化学株式会社 技術・開発本部 中央研究所 第一研究室 室長
Group Manager, Central Research Laboratory, Technology & Development Division, Kanto Chemical Co., Inc.

キーワード ● ● ● 不斉水素化、多置換アセトフェノン、ケトエステル

01 はじめに

我々は北海道大学 大熊教授らの研究グループと共同で、従来の光学活性ジホスフィンとジアミンを配位子にもつ不斉水素化触媒とは性質の異なる新たな触媒を開発した。この触媒は光学活性ジアミンの代わりにアキラルな2-ピコリルアミン(PICA)のピリジン環上に置換基をもつ配位子を有するRu錯体であり、従来型の触媒では困難であった多置換アセトフェノン類やケトエステル類を効率的に不斉水素化できる特徴を有している。触媒の構造的な特徴からs-PICA(スピカ、substituted-PICA)触媒と命名した。本稿ではこれらs-PICA触媒の特徴について紹介する。

02 多置換アセトフェノン類の不斉水素化

2-1 開発の背景

芳香環上に複数の置換基をもつ光学活性1-フェニルエタノール類は、いくつかの医薬品候補化合物の部分構造として有望視されており¹⁻⁵⁾、例えば(S)-1-(2,6-dichloro-3-fluorophenyl) ethanol(**1**:DCFPE)はPfizer社が開発した肺癌治療薬Crizotinib(ザーコリ®)に用いられている。これら光学活性1-フェニルエタノール類の多くは光学分割または不斉なヒドリド金属試薬による多置換アセトフェノン類の当量不斉還元によって取得されている。DCFPE合成においても初期は光学分割で^{6,7)}、その後改変酵素を用いるケトンの不斉還元でS体を立体選択的に取得する方法が見出されている³⁾が、酵素反応では一方の立体の取得に限定されることに加え、基質適応範囲が狭いといった問題もある。そこで我々は、これら光学活性多置換フェニルエタノール類を効率的に取得する不斉水素化触媒の開発に着手し、従来の光学活性ジアミンを配位子にもつ触媒における基質適応範囲を大幅に拡張することに成功した。

2-2 2',6'-Dichloro-3'-fluoroacetophenone(**2**: DCFAP)の不斉水素化

オルト位に2つの置換基をもつ嵩高いアセトフェノン類はエナントチオ選択的な水素化を含め還元する報告は少なく、かつその反応性やエナントチオ選択性も乏しく実用化には高いハードルがあった。カルボニル基近傍の芳香環オルト位に存在する置換基が与える大きな立体障害が要因と思われる。立体障害をもつケトン基質を高エナントチオ選択的に水素化する触媒として、大熊教授らが開発したRuCl₂(tolbinap)(pica)錯体(**3**)がある⁸⁾。この触媒は従来の不斉水素化触媒では困難であった第三級アルキル基をもつケトンを高効率、高エナントチオ選択的に水素化できる。これらの知見から、PICAを配位子にもつRu錯体が、嵩高い多置換アセトフェノン類の不斉水素化反応にも有効に作用する可能性があると考えた。

(S)-**3**によるDCFAP(**2**)の不斉水素化を検討したところ、期待通りの反応性を示したものの、エナントチオ選択性は全く発現しなかった(表1, entry 1)。そこで、ジホスフィン配位子としてBINAP類とは異なる性質を示すSkewphosを配位子にもつ(S,S)-**4a**を調製して評価したところ、エナントチオ選択性は著しく向上して86% eeのDCFPE(**1**)を定量的に与えた(表1, entry 2)。Skewphosの構造が極めて好適に作用した結果と言える。

次に我々は更なるエナントチオ選択性の向上を目指し、ジホスフィン配位子およびアミン配位子のチューニングをおこなった。ジホスフィン配位子に関してはSkewphos構造が好適であると判断し、リン上アリール基のみを変更したXylSkewphos(Ar = 3,5-(CH₃)₂C₆H₃)、およびDIPSkewphos(Ar = 3,5-(i-C₃H₇)₂C₆H₃)を合成した。一方、アミン配位子は電子的な影響および立体障害の大きさを考慮しつつ様々な配位子を合成し比較検討した。その結果、XylSkewphosと3,5-dimethyl-2-picolyamine (3,5-DMPICA)を配位子にもつRu錯体(S,S)-**4d**が良好な結果を示し、基質触媒モル比(S/C)=1,000の条件下で98% eeの**1**を定量的に与えた(表 1, entry 5)。さらに、

DIPSkewphosと3-(aminomethyl)isoquinoline (3-AMIQ)を配位子にもつRu錯体((*S,S*)-**4f**)を用いると、エナンチオ選択性が99%まで向上した(表1, entry 7)⁹⁾。尚、光学活性ジアミンを配位子にもつ従来の不斉Ru触媒では、entry 8~10に示すように反応性、エナンチオ選択性ともに低い結果であった。

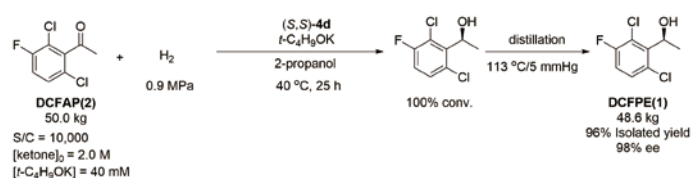


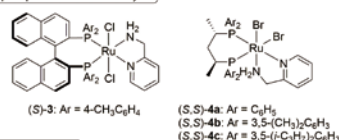
図1 (*S*)-DCFPEのスケールアップ合成

表1 s-PICA触媒によるDCFAPの不斉水素化

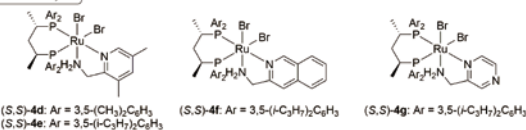
entry	Ru cat.	% yield ^{a)}	% ee ^{b)}
1	(<i>S</i>)- 3	>99	racemic
2	(<i>S,S</i>)- 4a	>99	86
3	(<i>S,S</i>)- 4b	>99	94
4	(<i>S,S</i>)- 4c	>99	94
5	(<i>S,S</i>)- 4d	>99	98
6	(<i>S,S</i>)- 4e	>99	98
7	(<i>S,S</i>)- 4f	>99	99
8	RuBr ₂ [(<i>R,R</i>)-xylskewphos][(R,R)-dpen]	28	27
9	RuCl ₂ [(<i>R,R</i>)-binap][(R,R)-dpen]	21	15
10	RuCl ₂ [(<i>S</i>)-xylbinap][(S)-daipen]	9	19

^{a)} Determined by GC analysis. ^{b)} Determined by chiral HPLC analysis.

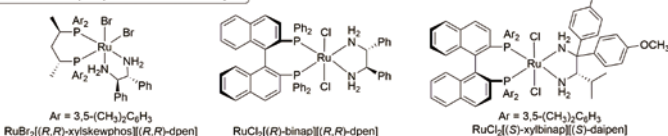
Diphosphine/PICA-Ru^{II} catalysts



s-PICA catalysts



Conventional diphosphine/diamine-Ru^{II} catalysts

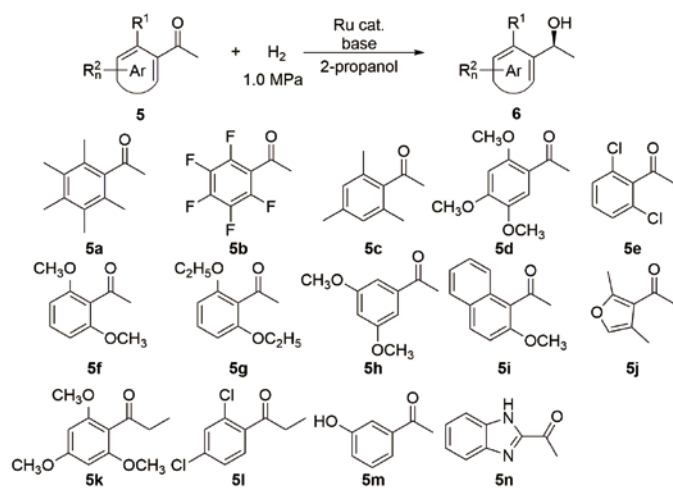


2-3 スケールアップ検討

s-PICA触媒を用いる不斉水素化が工業的製造に耐えるかを判断するため、DCFAPの不斉水素化をパイロットスケールで実施した。触媒として高い反応性を示すRuBr₂[(*S,S*)-xylskewphos](3,5-dmpica)((*S,S*)-**4d**)を用いて水素化反応条件を最適化した結果、S/C = 20,000でも反応はほぼ完結し、基質濃度も2.0 Mに向上させることができた。これらの検討結果を基に、S/C = 10,000条件下、DCFAP(**2**) 50 kgスケールで反応したところ、終始安定した水素消費が認められ、温度管理も容易であった。反応終了後、後処理、精製を経て99%以上の純度をもつ98% eeのDCFPE(**1**)を単離収率96%で取得できた(図1)。s-PICA触媒はバルク製造においても問題なく使用できる確証が得られた。

2-4 その他多置換アセトフェノン類の不斉水素化⁹⁾

s-PICA触媒の基質適応範囲を探索するため、様々な多置換アセトフェノン類の水素化を検討した(表2)。2',3',4',5',6'-pentamethylacetophenone(**5a**)の不斉水素化では、(*S,S*)-**4d**触媒存在下、93% eeのアルコール体を94%収率で与えた(表2, entry 1)。触媒を(*S,S*)-**4f**に変更することにより光学純度は99%に達し(表2, entry 2)、さらに5.0 MPa水素加圧条件下ではS/C = 2,000でも反応は完結した(表2, entry 3)。**5a**は水素化ホウ素ナトリウムによる当量反応でも還元されないため、本触媒の高い基質許容性がわかる。芳香環すべてにフッ素が置換した2',3',4',5',6'-pentafluoroacetophenone(**5b**)も反応性が低いものの(*S,S*)-**4f**触媒存在下、5.0 MPa水素加圧条件下で96% eeのアルコールを92%収率で与えた(表2, entry 5)。2',4',6'-trimethylacetophenone(**5c**)の水素化では、塩基の種類によらず98% eeのアルコール体を与え、**5a**よりも高い反応性を示すことがわかった(表2, entries 6, 7)。よりカルボニル周囲の立体障害が大きい2',6'-diethoxyacetophenone(**5g**)も(*S,S*)-**4f**触媒存在下、反応時間を36時間まで延長する事で、最高95% eeのアルコール体を定量的に与えた(表2, entry 15)。ヘテロ5員環をもつ3-acetyl-2,4-dimethylfuran(**5j**)は、(*S,S*)-**4e**触媒存在下で97% ee、(*S,S*)-**4f**触媒で95% eeのアルコール体を与えた(表2, entries 20, 21)。本基質においては反応時間の延長に伴い光学純度が低下する現象が認められた。生成したアルコール体からのα-水素引き抜きに起因するラセミ化が併発しているものと考えられるが、触媒の種類、使用する塩基の種類、溶媒等の変更により反応液の塩基性を低下させることでラセミ化速度を抑制できる見も得られているため、工業的な実施においても対応は可能と考えている。また、アセトフェノン類だけでなく、2',4',6'-trimethoxypropiophenone(**5k**)や2',4'-dichloropropiophenone(**5l**)の多置換プロピオフェノン類も良好なエナンチオ選択性を示し、いずれの触媒を用いても99% eeのアルコール体をほぼ定量的に与えた(表2, entries 22-25)。さらに、従来型の触媒では困難であったフェノール性水酸基をもつ3'-hydroxyacetophenone(**5m**)も基質と当量の塩基添加条件で効率的に不斉水素化できた(表2, entry 26)。2-acetylbenzimidazole(**5n**)も窒素上を保護することなく高エナンチオ選択的に水素化が進行した(表2, entry 27)。他にもs-PICA触媒は、無置換のアセトフェノンなどの従来の水素化触媒で適応可能なケトン基質においても優れた性能を示すことから、広範囲なケトン基質に対して有効と言える。

表2 多置換アセトフェノン類の不斉水素化^{a)}

entry	5	Ru cat.	S/C	base	% yield ^{b)}	% ee ^{c)}
1	5a	(S,S)-4d	200	<i>t</i> -C ₄ H ₉ OK	94	93
2	5a	(S,S)-4f	500	<i>t</i> -C ₄ H ₉ ONa	95	99
3 ^{d)}	5a	(S,S)-4f	2,000	<i>t</i> -C ₄ H ₉ ONa	>99(96)	99
4	5b	(S,S)-4f	300	<i>t</i> -C ₄ H ₉ OK	20	96
5 ^{d)}	5b	(S,S)-4f	300	<i>t</i> -C ₄ H ₉ OK	92(85)	96
6	5c	(S,S)-4e	2,000	<i>t</i> -C ₄ H ₉ OK	98(97)	98
7	5c	(S,S)-4f	2,000	<i>t</i> -C ₄ H ₉ OK	>99(99)	98
8 ^{e)}	5d	(S,S)-4e	2,000	<i>t</i> -C ₄ H ₉ OK	>99(98)	99
9 ^{e)}	5d	(S,S)-4f	2,000	<i>t</i> -C ₄ H ₉ OK	>99(99)	99
10	5e	(S,S)-4e	2,000	<i>t</i> -C ₄ H ₉ OK	99(95)	99
11	5e	(S,S)-4f	2,000	<i>t</i> -C ₄ H ₉ OK	>99(99)	99
12	5f	(S,S)-4e	2,000	<i>t</i> -C ₄ H ₉ OK	>99(95)	96
13	5f	(S,S)-4f	2,000	<i>t</i> -C ₄ H ₉ OK	>99(99)	98
14	5g	(S,S)-4d	500	<i>t</i> -C ₄ H ₉ OK	91	93
15	5g	(S,S)-4f	500	<i>t</i> -C ₄ H ₉ OK	>99(97) ^{f)}	95
16 ^{e)}	5h	(S,S)-4e	2,000	<i>t</i> -C ₄ H ₉ OK	>99 ^{g)}	97
17 ^{e)}	5h	(S,S)-4f	2,000	<i>t</i> -C ₄ H ₉ OK	>99(100) ^{g)}	98
18	5i	(S,S)-4e	1,000	<i>t</i> -C ₄ H ₉ OK	>99(97)	99
19	5i	(S,S)-4f	1,000	<i>t</i> -C ₄ H ₉ OK	>99(99)	99
20	5j	(S,S)-4e	1,000	<i>t</i> -C ₄ H ₉ OK	91	97
21	5j	(S,S)-4f	1,000	<i>t</i> -C ₄ H ₉ OK	99(93) ^{h)}	95
22	5k	(S,S)-4e	1,000	<i>t</i> -C ₄ H ₉ OK	98(94) ⁱ⁾	99
23	5k	(S,S)-4f	1,000	<i>t</i> -C ₄ H ₉ OK	>99(97) ^{f)}	99
24	5l	(S,S)-4e	1,000	<i>t</i> -C ₄ H ₉ OK	99(99)	99
25	5l	(S,S)-4f	1,000	<i>t</i> -C ₄ H ₉ OK	93(92)	99
26	5m	(S,S)-4f	500	<i>t</i> -C ₄ H ₉ OK ^{j)}	>99	97
27	5n	(S,S)-4g	1,000	<i>t</i> -C ₄ H ₉ OK	>99	95

^{a)} Reactions were carried out under 1.0 MPa of H₂ at 40 °C for 21–24 h using ketone **5** (0.5–2.0 M) in 2-propanol containing a Ru complex and a base (20–30 mM). ^{b)} Determined by GC or ¹H NMR analysis. Isolated yield of **6** were indicated in the parenthesis. ^{c)} Determined by chiral GC or HPLC analysis. ^{d)} Reaction was carried out under 5.0 MPa of H₂. ^{e)} Ethanol was used instead of 2-propanol as solvent. ^{f)} Reaction for 36 h. ^{g)} Reaction at 30–33 °C. ^{h)} Reaction for 8 h. ⁱ⁾ Reaction for 30 h. ^{j)} 1 eq/ketone of base were added.

では反応性が低下すること等の問題がある。最近、Spiro-PAP三座配位子をもつIr錯体による芳香族γ-またはδ-ケトエステルの不斉水素化が報告されており、この場合ケトンだけでなく、反応性の低いエステル部位をも還元し、ビルディングブロックとして重要な光学活性1,4-または1,5-ジオールを与える¹²⁾。高いエナンチオ選択性で水素化が進行するものの、γ-ケトエステルで反応性が低下しγ-ヒドロキシエステルが副生する事が課題として挙げられる。

このような背景の下、北大 大熊教授らは、s-PICA触媒がケトエステル類の不斉水素化反応に有効であることを見出した¹³⁾。この触媒はβ-からε-ケトエステルまでの芳香族ケトエステルを高エナンチオ選択的に水素化できる。さらにγ-またはδ-ケトエステルは反応条件を変えるだけで、ヒドロキシエステル(or ラクトン)とジオールをほぼ完全に作り分けることができる。以降、これら検討結果について記載する。

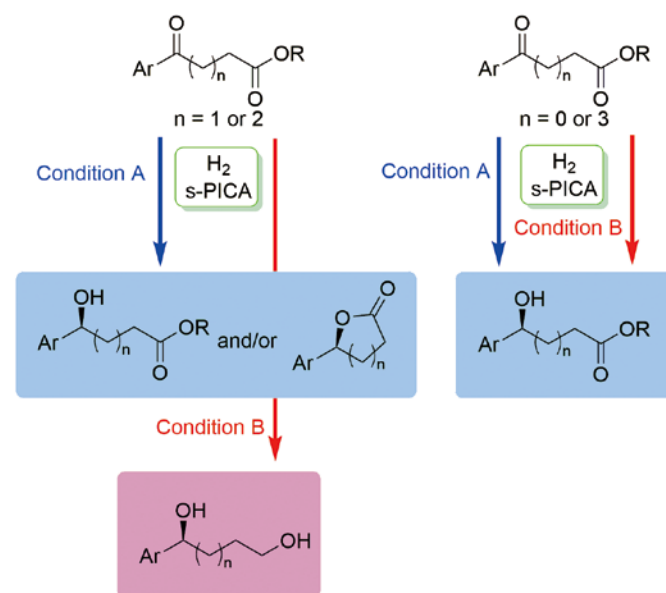


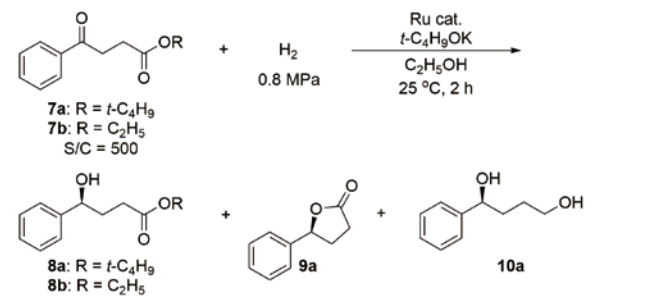
図2 ケトエステルの不斉水素化概略図

3-1 γ-ケトエステルの水素化によるヒドロキシエステル体またはジオール体優先生成条件の検討

不斉水素化反応によるヒドロキシエステルとジオールの作り分けを目指して、*tert*-butyl 4-oxo-4-phenylbutanoate(**7a**)を用いて反応条件を検討した。結果を表3に示した。はじめにエタノール溶媒中、(S,S)-**4b**触媒存在下、*t*-C₄H₉OK濃度5.0 mM条件で不斉水素化したところ、一部エステル交換が進行したものの、対応するヒドロキシエステル体を主成分で与え、他にもヒドロキシエステルが環化したラクトン体に加えエステル部位も還元されたジオール体を与えた。ラクトン体(**9**)に比べてジオール体(**10**)がより高い光学純度を示していることから、ラクトンの還元において僅かながら動的速度論分割が生じていることが示唆される。さらにエナンチオ選択性の向上を目的に触媒を最適化したところ、(S,S)-**4f**錯体が最も高いエナンチオ選択性を示した。反応液中の塩基濃度を下げることでヒドロキシエステル体の生成比が増加し、表3, entry 6に示す*t*-C₄H₉OK濃度1.0 mM、Ru触媒/*t*-C₄H₉OKモル比1/3.5の反応条件で、エステル交換を抑制してほぼ定量的にヒドロキシエステルを取得することがわかった。

03 ケトエステルの不斉水素化

ケトエステルから対応する光学活性ヒドロキシエステルを得る手段としては、水素加圧下、光学活性ジホスフィン配位子をもつ配位不飽和なRuまたはRh錯体を用いる不斉水素化が知られており、α-またはβ-ケトエステルの反応が多数報告されている。γ-ケトエステルの水素化も検討されているが、α-やβ-ケトエステルに比べ反応性に乏しいためか報告例は少なく、そのほとんどで配位不飽和なRuまたはRh錯体触媒存在下、高圧水素加圧条件で水素化して対応するヒドロキシエステルまたはラクトンを取得している^{10,11)}。これら生成物は医薬品や香料に誘導可能なものが多く、工業的に重要であるものの、高圧水素を必要とするため、製造設備に費用が高むことや反応時間が長いこと、芳香族ケトエステル

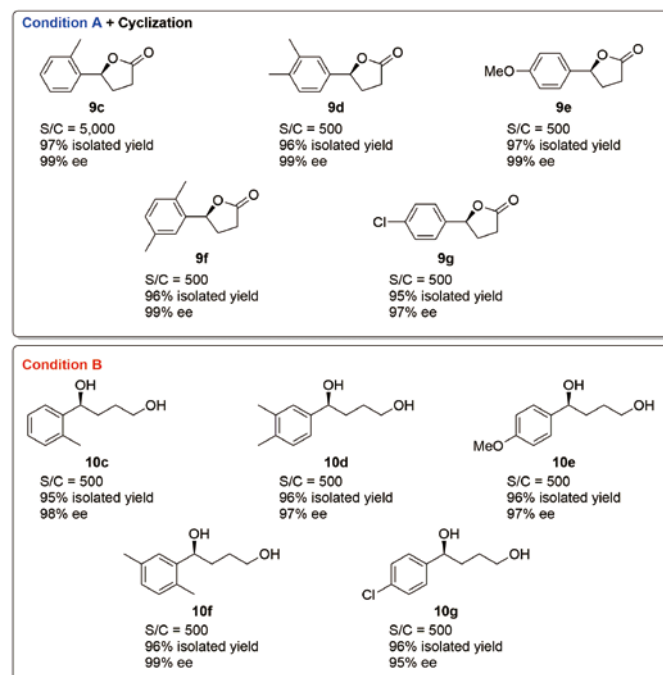
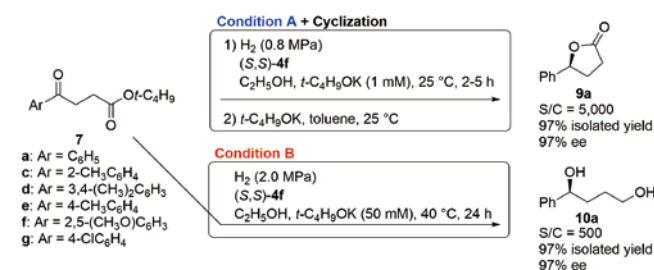
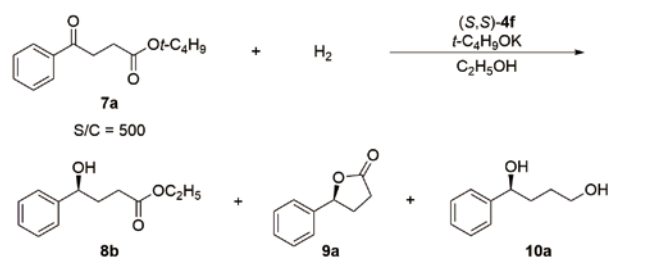
表3 γ -ケトエステルの不斉水素化による光学活性ヒドロキシエステルの合成


entry	Ru cat.	Ru cat./base	[base], mM	% yield ^{a)} , % ee ^{b)}			
				8a	8b	9a	10a
1	(S,S)-4b	1:5	5.0	40, 80	28, 77	21, 77	10, 95
2	(S,S)-4f	1:5	5.0	79, 98	6, 98	11, 98	4, 99
3 ^{c)}	(S,S)-4f	1:5	5.0	--	40, 98	54, 98	6, 99
4	(S,S)-4f	1:5	2.5	89, 98	2, 97	8, 98	1, 99
5	(S,S)-4f	1:5	1.0	85, 99	2, 98	11, 98	<1, nd
6	(S,S)-4f	1:3.5	1.0	92 ^{d)} , 99	<1, nd	2, 99	<1, nd
7 ^{e)}	(S,S)-4f	1:2.5	1.0	90, 96	<1, nd	<1, nd	<1, nd

^{a)} Determined by ¹H NMR analysis. ^{b)} Determined by chiral HPLC analysis. The ee value of **10a** was determined after conversion to the diacetate. ^{c)} The ethyl ester **7b** was used as substrate. ^{d)} 92% isolated yield. ^{e)} 90% conversion in 24 h.

3-2 その他ケトエステルの反応

前項で得られた結果を踏まえ、ヒドロキシエステル体を優先的に与える条件として表3, entry 6 (Condition A) を、ジオール体を優先的に与える条件として表4, entry 4 (Condition B) を設定し、芳香環上の置換基が異なる γ -ケトエステルを用いて、ラクトン体およびジオール体の取得について比較検討した。Condition Aの条件下では、実施した全ての基質において97%以上の極めて高いエナンチオ選択性を示し、反応性も良好かつジオール体も観測されなかった。特に**7a**および**7c**の不斉水素化をS/C = 5,000の条件で実施した結果、5時間で定量的に水素化される高い活性を示した。Condition Bの条件でも同様に高エナンチオ選択的に水素化が進行し、ほぼ定量的に対応するジオールを与えた。また**7a**および**7c**の水素化は、5 MPa水素加圧下、反応時間を40時間に延長することでS/C = 5,000の条件でも定量的にジオール体を与える事を確認している。

図3 芳香環上に置換基を有する γ -ケトエステルの不斉水素化表4 γ -ケトエステルの不斉水素化による光学活性ジオールの合成


entry	[t-C ₄ H ₉ OK], mM	H ₂ , MPa	temp., °C	time, h	% yield ^{a)} , % ee ^{b)}		
					8b	9a	10a
1	10	0.8	80	2	41, 96	39, 97	20, 98
2	30	0.8	80	2	<1, nd	<1, nd	95, 91
3	50	0.8	40	24	9, 95	16, 95	74, 98
4	50	2.0	40	24	<1, nd	<1, nd	97, 97 ^{c)}
5	100	0.8	25	24	1, 92	13, 92	86, 97
6	100	0.8	40	16	<1, nd	<1, nd	>99, 97 ^{d)}

^{a)} Determined by ¹H NMR analysis. ^{b)} Determined by chiral HPLC analysis. The ee value of **10a** was determined after conversion to the diacetate. ^{c)} 97% isolated yield. ^{d)} 98% isolated yield, 96.6% ee.

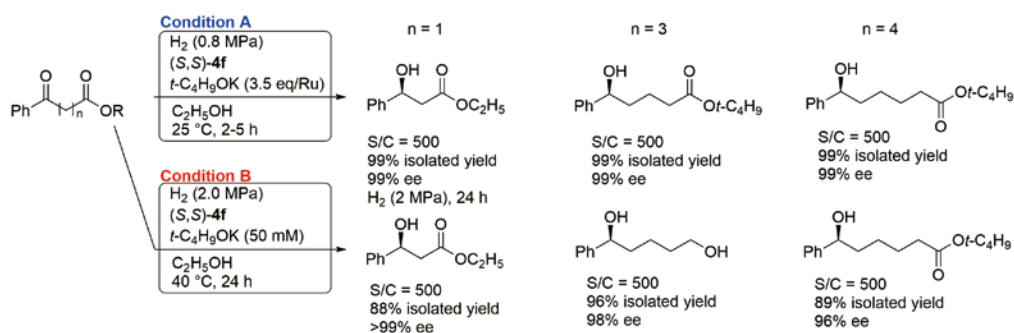


図4 β-,δ-,ε-ケトエステルの不斉水素化反応

続いて、γ-ケトエステル以外の基質として、β-,δ-,ε-ケトエステルの不斉水素化を検討した。δ-ケトエステルは、γ-ケトエステルと同様に、Condition Aの条件でヒドロキシエステル体を、Condition Bの条件で対応するジオール体を高エナンチオ選択的に与えた。一方で、β-およびε-ケトエステルはCondition A, Condition Bいずれの条件でもヒドロキシエステル体を選択的に与えた。ジホスフィンとジアミンを配位子にもつRu触媒では、β-ケトエステルはジアミン配位子を解離させRu金属中心に強く配位するため水素化困難な基質とされている¹⁴⁾が、s-PICA触媒で定量的に水素化できることは非常に興味深い。

以上の様にs-PICA触媒はβ-からε-までの広範なケトエステルを効率的に不斉水素化することが可能であり、γ-,δ-ケトエステルでは反応条件のコントロールのみでヒドロキシエステルとジオールを作り分けできることが明らかとなった。以上のケトエステルの不斉水素化に関しては、大熊教授らの原著論文¹³⁾を参照願う。

参考文献

- 1) C. Liang, WO2012048259.
- 2) M. R. Leleti, Y. Li, V. R. Mali, J. Powers, J. Yang, WO2013082429.
- 3) J. Liang, S. J. Jenne, E. Mundorff, C. Ching, J. M. Gruber, A. Krebber, G. W. Huisman, WO2009036404.
- 4) 五十嵐寛、中村葉子、特開 2015-034729.
- 5) P. V. Ramachandran, B. Gong, H. C. Brown, J. S. Francisco, *Tetrahedron Lett.* **45**(12), 2603-2605 (2004).
- 6) J. J. Cui, L. A. Funk, L. Jia, P. Kung, J. J. Meng, M. D. Nambu, M. A. Pairish, H. Shen, M. B. Tran-Dube WO2006021881.
- 7) D. de P. Koning, D. McAndrew, R. Moore, B. I. Moses, C. D. Boyles, K. Kissick, C. L. Stanchina, T. Cuthbertson, A. Kamatani, L. Rahman, R. Rodriguez, A. Urbina, A. Sandoval, P. R. Rose, *Org. Process. Res. Dev.* **15**(5), 1018-1026 (2011).
- 8) T. Ohkuma, C. A. Sandoval, R. Srinivasan, Q. Lin, Y. Wei, K. Muñiz, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **127**(23), 8288-8829 (2005).
- 9) N. Utsumi, N. Arai, K. Kawaguchi, T. Katayama, T. Yasuda, K. Murata, T. Ohkuma, *ChemCatChem* **10**(18), 3955-3959 (2018).
- 10) T. Ohkuma, M. Kitamura, R. Noyori, *Tetrahedron Lett.* **31**(38), 5509-5512 (1990).
- 11) E. V. Starodubtseva, O. V. Turova, M. G. Vinogradov, L. S. Gorshkova, V. A. Ferapontov, M. I. Struchkova, *Tetrahedron* **64**(51), 11713-11717 (2008).
- 12) X.-H. Yang, J.-H. Xie, W.-P. Liu, Q.-L. Zhou, *Angew. Chem. Int. Ed.* **52**(30), 7833-7836 (2013).
- 13) N. Arai, T. Namba, K. Kawaguchi, Y. Matsumoto, T. Ohkuma, *Angew. Chem. Int. Ed.* **57**(5), 1386-1389 (2018).
- 14) T. Ohkuma, H. Ooka, S. Hashiguchi, T. Ikariya, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **117**(9), 2675-2676 (1995).

04 おわりに

我々は、従来の不斉水素化触媒とは性質の異なるs-PICA触媒を開発し、その特徴や反応例をまとめた。この触媒は各種有機溶媒に高い溶解性を示し、再結晶でも高い除去効果が得られる。取り扱いも容易であるため、実験室からパイロット、大規模製造まで幅広く利用される合成ツールになる事を期待したい。

最後になりますが、s-PICA触媒およびこれを用いる反応は、北海道大学 大熊研究室との共同研究の成果です。とりわけ、ケトエステル類の水素化においては、北大独自に見出した成果であり、論文データを引用させて頂きました。本稿を作成するに当たり、データの使用を快諾戴いた共同研究者の方々をはじめ、親身になって御指導戴いた大熊教授 新井准教授に深く感謝いたします。