

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2007-161609

(P2007-161609A)

(43) 公開日 平成19年6月28日(2007.6.28)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C07C 227/16</b> (2006.01)	C07C 227/16	4H006
<b>C07C 227/32</b> (2006.01)	C07C 227/32	4H039
<b>C07C 229/36</b> (2006.01)	C07C 229/36	
<b>C07B 53/00</b> (2006.01)	C07B 53/00	B
<b>C07B 61/00</b> (2006.01)	C07B 61/00	300

審査請求 有 請求項の数 9 O L (全 22 頁)

(21) 出願番号 特願2005-356961 (P2005-356961)

(22) 出願日 平成17年12月9日 (2005.12.9)

(71) 出願人 304021831

国立大学法人 千葉大学

千葉県千葉市稲毛区弥生町1番33号

(72) 発明者 濱田 康正

千葉県千葉市稲毛区弥生町1番33号 国

立大学法人千葉大学大学院薬学研究院内

(72) 発明者 牧野 一石

千葉県千葉市稲毛区弥生町1番33号 国

立大学法人千葉大学大学院薬学研究院内

Fターム(参考) 4H006 AA02 AC41 AC81 BA09 BA22

BA31 BA43 BA48 BA66 BE20

BJ50 BN10 BT12 BU36

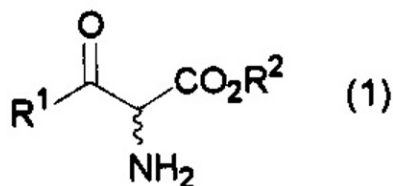
4H039 CA60 CB20

(54) 【発明の名称】 新規不斉イリジウム触媒の製造方法とこれらを用いる光学活性β-ヒドロキシ-α-アミノ酸誘導体の製造方法

(57) 【要約】

【課題】 医・農薬の中間体として有用である光学活性 β-ヒドロキシ α-アミノカルボン酸誘導体のアンチ体の効率的な製造方法を提供する。

【解決手段】 式(1)



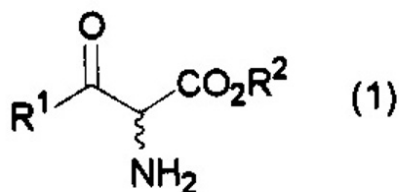
[式中、R<sup>1</sup>は、置換若しくは無置換のC<sub>1-20</sub>アルキル基又は置換若しくは無置換のC<sub>4-12</sub>芳香族基を意味し、R<sup>2</sup>は、置換若しくは無置換のC<sub>1-20</sub>アルキル基又は置換若しくは無置換のC<sub>4-12</sub>芳香族基を意味する。]で表される β-アミノアシル酢酸エステル化合物を、酸の存在下、触媒的不斉水素化反応により水素化することを特徴とする、式(2)又は式(3)

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 (1)

## 【化 1】



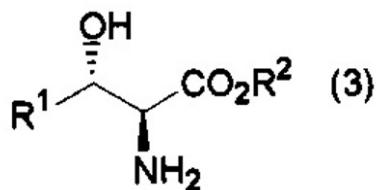
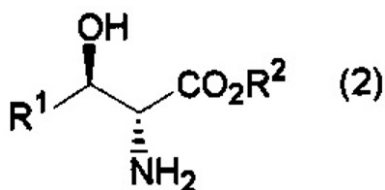
10

[式中、 $\text{R}^1$ は、 $\text{C}_{1-20}$ アルキル基（該 $\text{C}_{1-20}$ アルキル基は $\text{C}_{4-12}$ 芳香族基（該芳香族基は、ハロゲン原子、 $\text{C}_{1-6}$ アルキル基、 $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ基、 $\text{C}_{1-6}$ アルコキシカルボニル基、 $\text{C}_{1-6}$ アルキルカルボニルオキシ基又は $\text{CONR}^4\text{R}^5$ （式中、 $\text{R}^4$ 及び $\text{R}^5$ は、それぞれ独立して、水素原子又は $\text{C}_{1-6}$ アルキル基を意味する。）で任意に置換されていてもよい。））、 $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ基、 $\text{C}_{1-6}$ アルコキシカルボニル基又は $\text{CONR}^4\text{R}^5$ （式中、 $\text{R}^4$ 及び $\text{R}^5$ は、それぞれ独立して、水素原子又は $\text{C}_{1-6}$ アルキル基を意味する。）で任意に置換されていてもよい。）又は $\text{C}_{4-12}$ 芳香族基（該芳香族基は、ハロゲン原子、 $\text{C}_{1-6}$ アルキル基、 $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ基、 $\text{C}_{1-6}$ アルコキシカルボニル基、 $\text{C}_{1-6}$ アルキルカルボニルオキシ基（該 $\text{C}_{1-6}$ アルキル基、 $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ基、 $\text{C}_{1-6}$ アルコキシカルボニル基及び $\text{C}_{1-6}$ アルキルカルボニルオキシ基は、 $\text{C}_{4-12}$ 芳香族基（該芳香族基は、ハロゲン原子で任意に置換されていてもよい。）で任意に置換されていてもよい。）又は $\text{CONR}^4\text{R}^5$ （式中、 $\text{R}^4$ 及び $\text{R}^5$ は、それぞれ独立して、水素原子又は $\text{C}_{1-6}$ アルキル基を意味する。）で任意に置換されていてもよい。）を意味し、 $\text{R}^2$ は、 $\text{C}_{1-20}$ アルキル基（該 $\text{C}_{1-20}$ アルキル基は $\text{C}_{4-12}$ 芳香族基（該芳香族基は、ハロゲン原子、 $\text{C}_{1-6}$ アルキル基、 $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ基、 $\text{C}_{1-6}$ アルコキシカルボニル基、 $\text{C}_{1-6}$ アルキルカルボニルオキシ基又は $\text{CONR}^4\text{R}^5$ （式中、 $\text{R}^4$ 及び $\text{R}^5$ は、それぞれ独立して、水素原子又は $\text{C}_{1-6}$ アルキル基を意味する。）で任意に置換されていてもよい。））、 $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ基、 $\text{C}_{1-6}$ アルコキシカルボニル基又は $\text{CONR}^4\text{R}^5$ （式中、 $\text{R}^4$ 及び $\text{R}^5$ は、それぞれ独立して、水素原子又は $\text{C}_{1-6}$ アルキル基を意味する。）で任意に置換されていてもよい。）又は $\text{C}_{4-12}$ 芳香族基（該芳香族基は、ハロゲン原子、 $\text{C}_{1-6}$ アルキル基、 $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ基、 $\text{C}_{1-6}$ アルコキシカルボニル基、 $\text{C}_{1-6}$ アルキルカルボニルオキシ基又は $\text{CONR}^4\text{R}^5$ （式中、 $\text{R}^4$ 及び $\text{R}^5$ は、それぞれ独立して、水素原子又は $\text{C}_{1-6}$ アルキル基を意味する。）で任意に置換されていてもよい。）を意味する。]で表される -アミノアシル酢酸エステル化合物を、酸の存在下、触媒的不斉水素化反応により水素化することを特徴とする、式(2)又は式(3)

20

30

## 【化 2】



40

[式中、 $\text{R}^1$ 及び $\text{R}^2$ は、前記と同じ意味を示す。]で表される光学活性 -ヒドロキシ- -アミノカルボン酸誘導体の製造方法。

## 【請求項 2】

触媒的不斉水素化反応に使用される触媒が、光学活性 2 座光学活性ホスフィン配位子およびテトラアールポレートを含む、周期表第 VIII 族である請求項 1 記載の光学活性

50

ヒドロキシ- -アミノカルボン酸誘導体の製造方法。

【請求項 3】

請求項 2 記載のテトラアリールボレートのかわりにテトラアルコキシアルミニウムを用いる周期表第 VIII 族の遷移金属錯体である請求項 1 記載の光学活性 -ヒドロキシ- -アミノカルボン酸誘導体の製造方法。

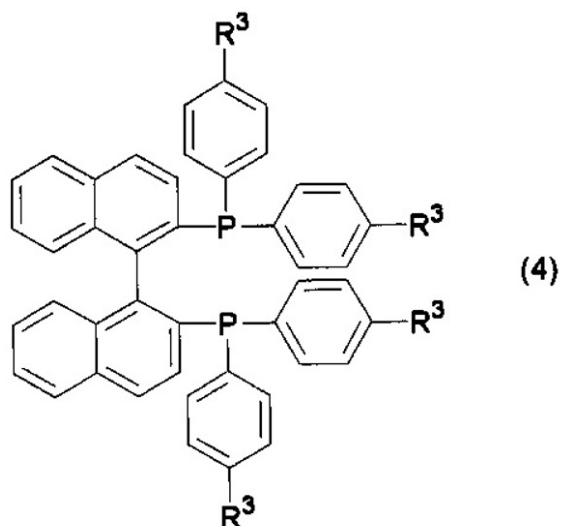
【請求項 4】

反応系中にカルボン酸塩を加える請求項 2 および請求項 3 記載の光学活性 -ヒドロキシ- -アミノカルボン酸誘導体の製造方法。

【請求項 5】

周期表第 VIII 族の遷移金属錯体がイリジウムであり、光学活性 2 座ホスフィン配位子が式 (4)

【化 3】



20

(式中、 $R^3$  は、水素原子、メチル基又は三級ブチル基を意味し、絶対配置は S 又は R のどちらかを意味する。) である請求項 2 および請求項 3 記載の光学活性 -ヒドロキシ-

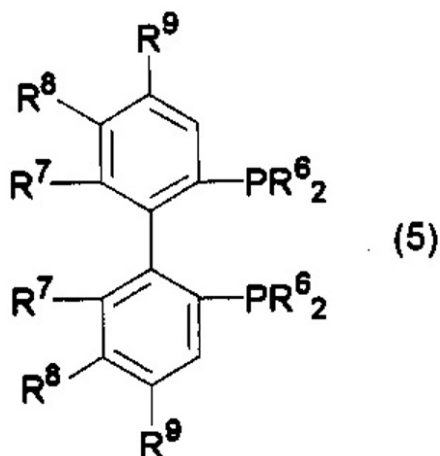
-アミノカルボン酸誘導体の製造方法。

30

【請求項 6】

周期表第 VIII 族の遷移金属錯体がイリジウムであり、光学活性 2 座ホスフィン配位子が式 (5)

【化 4】



40

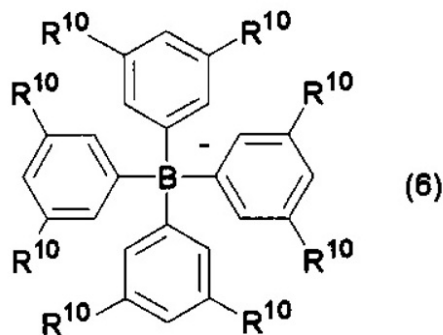
50

(式中、 $R^6$ は、フェニル基、ナフチル基(該フェニル基及びナフチル基は $C_{1-6}$ アルキル基又は $C_{1-6}$ アルコキシ基で任意に置換されていてもよい。)、シクロペンチル基又はシクロヘキシル基を意味し、 $R^7$ は、メチル基又はメトキシ基を意味し、 $R^8$ は、水素原子、メチル基、メトキシ基又は塩素原子を意味し、 $R^9$ は、水素原子、メチル基、メトキシ基、ジメチルアミノ基又はジェチルアミノ基を意味し、絶対配置はS又はRのどちらかを意味する。)で表される化合物である請求項2および請求項3記載の光学活性 -ヒドロキシ- -アミノカルボン酸誘導体の製造方法。

【請求項7】

テトラアリールボレートが式(6)

【化5】



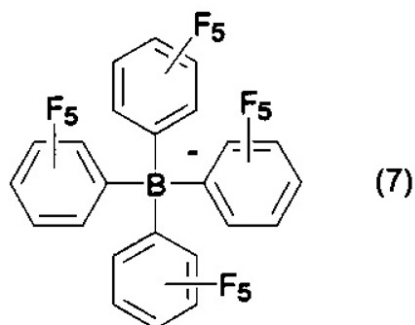
10

20

(式中、 $R^{10}$ は、水素原子、トリフルオロメチル基、3,5-ジトリフルオロメチルフェニル基を意味する。)

または式(7)

【化6】



30

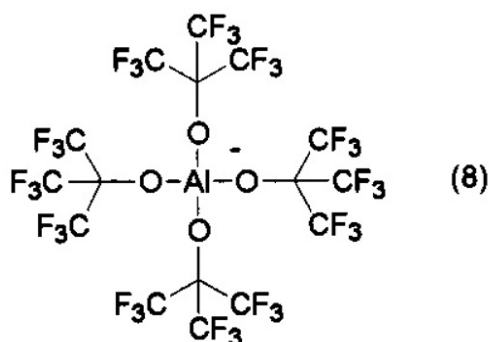
である請求項2記載の光学活性 -ヒドロキシ- -アミノカルボン酸誘導体の製造方法。

【請求項8】

テトラアルコキシアリミニウムが式(8)

40

【化 7】



10

である請求項 3 記載の光学活性 -ヒドロキシ- -アミノカルボン酸誘導体の製造方法。

【請求項 9】

酸が強酸である請求項 1 ~ 8 の何れかに記載の光学活性 -ヒドロキシ- -アミノカルボン酸誘導体の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

20

本発明は、医・農薬の中間体として有用である光学活性 -ヒドロキシ- -アミノカルボン酸誘導体の製造方法に関するものである。

【背景技術】

【0002】

光学活性 -ヒドロキシ- -アミノカルボン酸誘導体は、医・農薬等の生理活性物質をはじめとする、種々のファインケミカルで有用な化合物の重要な中間体である。

【0003】

エリスロ型光学活性 -ヒドロキシ- -アミノカルボン酸誘導体を製造する方法としては、アミノ基が無置換である -アミノアシル酢酸エステル化合物を、酸の存在下、ルテニウムまたはイリジウム-光学活性ホスフィン錯体を用いた触媒の不斉水素化反応により、アンチ選択的に光学活性 -ヒドロキシ- -アミノカルボン酸誘導体を製造する方法が知られていた（例えば特許文献 1、2、3 並びに非特許文献 1 及び 2 参照。）。

30

【特許文献 1】PCT WO 2005005371

【非特許文献 1】J. Am. Chem. Soc. 2005, 127, p.5784-5785.

【非特許文献 2】Angew. Chem. Int. Ed. 2004, 43, p.882-884.

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

非特許文献 1 及び 2 並びに特許文献 1、2、3 に記載の方法は、光学活性 -ヒドロキシ- -アミノカルボン酸誘導体のアンチ体を選択的に製造する方法としては優れているものである

40

【0005】

しかし高圧水素条件や加温が必要であり、より緩和な条件下での光学活性 -ヒドロキシ- -アミノカルボン酸誘導体のアンチ体を製造する方法が望まれていた。

【課題を解決するための手段】

【0006】

本発明者らは、より緩和な条件下直接光学活性 -ヒドロキシ- -アミノカルボン酸誘導体のアンチ体を製造する方法について検討を重ねた結果、アミノ基が無置換である -アミノアシル酢酸エステル化合物を、酸の存在下、イリジウム-光学活性リン配位子-テトラアリールボレートまたはイリジウム-光学活性リン配位子-テトラアルコキシアリミニウム

50

からなる錯体を作作用させることにより、低圧水素圧下室温にてアンチ体の光学活性  $\alpha$ -ヒドロキシ- $\beta$ -アミノカルボン酸誘導体が選択的に得られることを見出し、本発明を完成させた。

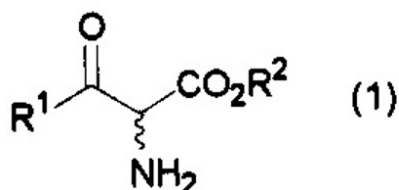
【0007】

即ち、本発明は、

1. 式(1)

【0008】

【化1】



10

【0009】

[式中、 $R^1$ は、 $C_{1-20}$ アルキル基(該 $C_{1-20}$ アルキル基は $C_{4-12}$ 芳香族基(該芳香族基は、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル基、 $C_{1-6}$ アルキルカルボニルオキシ基又は $CONR^4R^5$ (式中、 $R^4$ 及び $R^5$ は、それぞれ独立して、水素原子又は $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。))で任意に置換されていてもよい。)、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル基又は $CONR^4R^5$ (式中、 $R^4$ 及び $R^5$ は、それぞれ独立して、水素原子又は $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。))で任意に置換されていてもよい。)]又は $C_{4-12}$ 芳香族基(該芳香族基は、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル基、 $C_{1-6}$ アルキルカルボニルオキシ基(該 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル基及び $C_{1-6}$ アルキルカルボニルオキシ基は、 $C_{4-12}$ 芳香族基(該芳香族基は、ハロゲン原子で任意に置換されていてもよい。))で任意に置換されていてもよい。)]又は $CONR^4R^5$ (式中、 $R^4$ 及び $R^5$ は、それぞれ独立して、水素原子又は $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。))で任意に置換されていてもよい。)]を意味し、 $R^2$ は、 $C_{1-20}$ アルキル基(該 $C_{1-20}$ アルキル基は $C_{4-12}$ 芳香族基(該芳香族基は、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル基、 $C_{1-6}$ アルキルカルボニルオキシ基又は $CONR^4R^5$ (式中、 $R^4$ 及び $R^5$ は、それぞれ独立して、水素原子又は $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。))で任意に置換されていてもよい。))、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル基又は $CONR^4R^5$ (式中、 $R^4$ 及び $R^5$ は、それぞれ独立して、水素原子又は $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。))で任意に置換されていてもよい。)]又は $C_{4-12}$ 芳香族基(該芳香族基は、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル基、 $C_{1-6}$ アルキルカルボニルオキシ基又は $CONR^4R^5$ (式中、 $R^4$ 及び $R^5$ は、それぞれ独立して、水素原子又は $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。))で任意に置換されていてもよい。)]を意味する。]

20

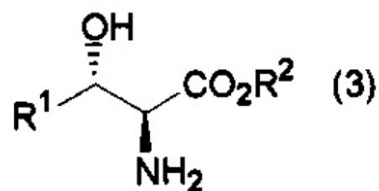
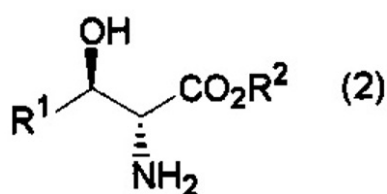
30

触媒的不斉水素化反応により水素化することを特徴とする、式(2)又は式(3)

40

【0010】

【化2】



【0011】

10

[式中、 $\text{R}^1$ 及び $\text{R}^2$ は、前記と同じ意味を示す。]で表される光学活性  $\alpha$ -ヒドロキシ- $\beta$ -アミノカルボン酸誘導体の製造方法。

【0012】

2. 触媒的不斉水素化反応に使用される触媒が、光学活性ホスフィン配位子とテトラアリールボレートからなる周期表第VIII族の遷移金属錯体である1. 記載の光学活性  $\alpha$ -ヒドロキシ- $\beta$ -アミノカルボン酸誘導体の製造方法。

【0013】

3. 2. 記載のテトラアリールボレートのかわりにテトラアルコキシアリミニウムを用いる周期表第VIII族の遷移金属錯体である1. 記載の光学活性  $\alpha$ -ヒドロキシ- $\beta$ -アミノカルボン酸誘導体の製造方法。

20

【0014】

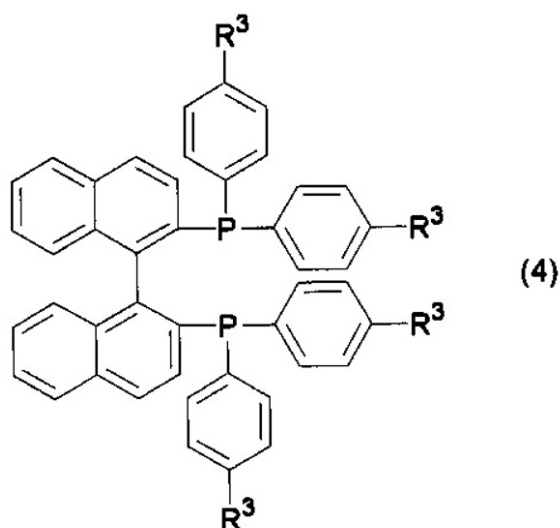
4. 反応系中にカルボン酸塩を加える2. および3. 記載の光学活性  $\alpha$ -ヒドロキシ- $\beta$ -アミノカルボン酸誘導体の製造方法。

【0015】

5. 周期表第VIII族の遷移金属錯体がイリジウムであり、光学活性2座ホスフィン配位子が式(4)

【0016】

【化3】



30

40

【0017】

(式中、 $\text{R}^3$ は、水素原子、メチル基又は三級ブチル基を意味し、絶対配置はS又はRのどちらかを意味する。)である2. および3. 記載の光学活性  $\alpha$ -ヒドロキシ- $\beta$ -アミノカルボン酸誘導体の製造方法。

【0018】

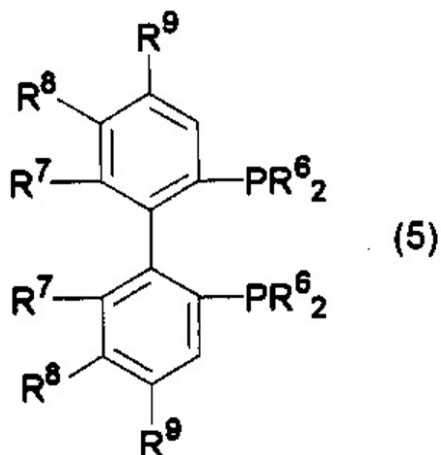
6. 周期表第VIII族の遷移金属錯体がイリジウムであり、光学活性2座ホスフィン配位子

50

が式 (5)

【0019】

【化4】



10

【0020】

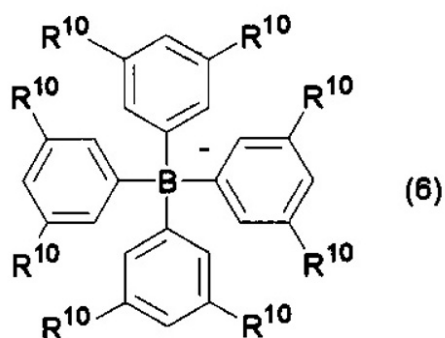
(式中、 $R^6$ は、フェニル基、ナフチル基(該フェニル基及びナフチル基は $C_{1-6}$ アルキル基又は $C_{1-6}$ アルコキシ基で任意に置換されていてもよい。)、シクロペンチル基又はシクロヘキシル基を意味し、 $R^7$ は、メチル基又はメトキシ基を意味し、 $R^8$ は、水素原子、メチル基、メトキシ基又は塩素原子を意味し、 $R^9$ は、水素原子、メチル基、メトキシ基、ジメチルアミノ基又ジエチルアミノ基を意味し、絶対配置はS又はRのどちらかを意味する。)で表される化合物である2.および3.記載の光学活性 -ヒドロキシ- -アミノカルボン酸誘導体の製造方法。

20

【0021】

7. テトラアリーールボレートが式(6)

【化5】



30

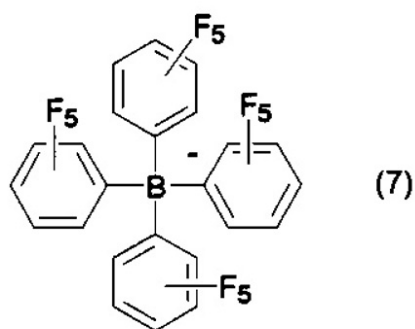
(式中、 $R^{10}$ は、水素原子、トリフルオロメチル基、3,5-ジトリフルオロメチルフェニル基を意味する。)

または式(7)

40



【化6】



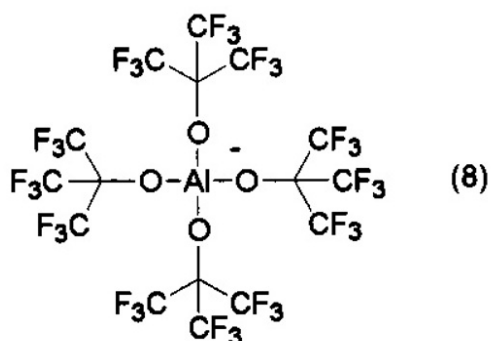
10

である2.記載の光学活性 -ヒドロキシ- -アミノカルボン酸誘導体の製造方法。

【0022】

8.テトラアルコキシアリミニウムが式(8)

【化7】



20

である請求項3記載の光学活性 -ヒドロキシ- -アミノカルボン酸誘導体の製造方法。

【0023】

9.酸が強酸である請求項1~8の何れかに記載の光学活性 -ヒドロキシ- -アミノカルボン酸誘導体の製造方法。

に関するものである。

【0024】

以下、更に詳細に本発明を説明する。

【0025】

尚、本発明中「n」はノルマルを「i」はイソを「s」はセカンダリーを「t」はターシャリーを「c」はシクロを「o」はオルトを「m」はメタを「p」はパラを意味する。

【0026】

まず、置換基 R<sup>1</sup> 及び R<sup>2</sup> の各置換基における語句について説明する。

【0027】

ハロゲン原子としては、フッ素、塩素、臭素及びヨウ素が挙げられる。

【0028】

C<sub>1-6</sub>アルキル基としては、直鎖、分枝及びC<sub>3-6</sub>シクロアルキル基を含んでいてもよく、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、c-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、c-ブチル、1-メチルc-プロピル、2-メチル-c-プロピル、n-ペンチル、1-メチル-n-ブチル、2-メチル-n-ブチル、3-メチルn-ブチル、1,1-ジメチル-n-プロピル、1,2-ジメチルn-プロピル、2,2-ジメチル-n-プロピル、1-エチル-n-プロピル、c-ペンチル、1-メチルc-ブチル、2-メチル-c-ブチル、3-メチル-c-ブチル、1,2-ジメチル-c-プロピル、

50

2,3-ジメチル-c-プロピル、1-エチル-c-プロピル、2-エチル-c-プロピル、n-ヘキシル、1-メチル-n-ペンチル、2-メチル-n-ペンチル、3-メチル-n-ペンチル、4-メチル-n-ペンチル、1,1-ジメチル-n-ブチル、1,2-ジメチル-n-ブチル、1,3-ジメチル-n-ブチル、2,2-ジメチル-n-ブチル、2,3-ジメチル-n-ブチル、3,3-ジメチル-n-ブチル、1-エチル-n-ブチル、2-エチル-n-ブチル、1,1,2-トリメチル-n-プロピル、1,2,2-トリメチル-n-プロピル、1-エチル-1-メチル-n-プロピル、1-エチル-2-メチル-n-プロピル、c-ヘキシル、1-メチル-c-ペンチル、2-メチル-c-ペンチル、3-メチル-c-ペンチル、1-エチル-c-ブチル、2-エチル-c-ブチル、3-エチル-c-ブチル、1,2-ジメチル-c-ブチル、1,3-ジメチル-c-ブチル、2,2-ジメチル-c-ブチル、2,3-ジメチル-c-ブチル、2,4-ジメチル-c-ブチル、3,3-ジメチル-c-ブチル、1-n-プロピル-c-プロピル、2-n-プロピル-c-プロピル、1-i-プロピル-c-プロピル、2-i-プロピル-c-プロピル、1,2,2-トリメチル-c-プロピル、1,2,3-トリメチル-c-プロピル、2,2,3-トリメチル-c-プロピル、1-エチル-2-メチル-c-プロピル、2-エチル-1-メチル-c-プロピル、2-エチル-2-メチル-c-プロピル及び2-エチル-3-メチル-c-プロピル等が挙げられる。

10

## 【0029】

C<sub>1-20</sub>アルキル基としては直鎖、分枝及びC<sub>3-20</sub>シクロアルキル基を含んでいてもよく、上記に加え、1-メチル1-エチルn-ペンチル、1-ヘブチル、2-ヘブチル、c-ヘブチル、1-エチル1,2-ジメチル-n-プロピル、1-エチル-2,2-ジメチルn-プロピル、1-オクチル、3-オクチル、c-オクチル、4-メチル-3-n-ヘブチル、6-メチル-2-n-ヘブチル、2-プロピル-1-n-ヘブチル、2,4,4-トリメチル-1-n-ペンチル、1-ノニル、2-ノニル、2,6-ジメチル-4-n-ヘブチル、3-エチル-2,2-ジメチル-3-n-ペンチル、3,5,5-トリメチル-1-n-ヘキシル、1-デシル、2-デシル、4-デシル、3,7-ジメチル-1-n-オクチル、3,7-ジメチル3-n-オクチル、n-ウンデシル、n-ドデシル、n-トリデシル、n-テトラデシル、n-ペンタデシル、n-ヘキサデシル、n-ヘプタデシル、n-オクタデシル、n-ノナデシル及びn-エイコシル等が挙げられる。

20

## 【0030】

C<sub>1-6</sub>アルコキシ基としては、直鎖、分枝及びC<sub>3-6</sub>シクロアルコキシ基を含んでいてもよく、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、i-プロポキシ、c-プロポキシ、n-ブトキシ、i-ブトキシ、s-ブトキシ、t-ブトキシ、c-ブトキシ、1-メチルc-プロポキシ、2-メチル-c-プロポキシ、n-ペンチルオキシ、1-メチル-n-ブトキシ、2-メチルn-ブトキシ、3-メチル-n-ブトキシ、1,1-ジメチル-n-プロポキシ、1,2-ジメチル-n-プロポキシ、2,2-ジメチル-n-プロポキシ、1-エチル-n-プロポキシ、c-ペンチルオキシ、1-メチル-c-ブトキシ、2-メチル-c-ブトキシ、3-メチル-c-ブトキシ、1,2-ジメチル-c-プロポキシ、2,3-ジメチル-c-プロポキシ、1-エチル-c-プロポキシ、2-エチルc-プロポキシ、n-ヘキシルオキシ、1-メチル-n-ペンチルオキシ、2-メチルn-ペンチルオキシ、3-メチル-n-ペンチルオキシ、4-メチルn-ペンチルオキシ、1,1-ジメチル-n-ブトキシ、1,2-ジメチルn-ブトキシ、1,3-ジメチル-n-ブトキシ、2,2-ジメチル-n-ブトキシ、2,3-ジメチルn-ブトキシ、3,3-ジメチル-n-ブトキシ、1-エチル-n-ブトキシ、2-エチル-n-ブトキシ、1,1,2-トリメチル-n-プロポキシ、1,2,2-トリメチル-n-プロポキシ、1-エチル-1-メチル-n-プロポキシ、1-エチル-2-メチルn-プロポキシ、c-ヘキシルオキシ、1-メチル-c-ペンチルオキシ、2-メチル-c-ペンチルオキシ、3-メチル-c-ペンチルオキシ、1-エチル-c-ブトキシ、2-エチル-c-ブトキシ、3-エチル-c-ブトキシ、1,2-ジメチル-c-ブトキシ、1,3-ジメチル-c-ブトキシ、2,2-ジメチル-c-ブトキシ、2,3-ジメチル-c-ブトキシ、2,4-ジメチル-c-ブトキシ、3,3-ジメチル-c-ブトキシ、1-n-プロピル-c-プロポキシ、2-n-プロピル-c-プロポキシ、1-i-プロピル-c-プロポキシ、2-i-プロピル-c-プロポキシ、1,2,2-トリメチル-c-プロポキシ、1,2,3-トリメチル-c-プロポキシ、2,2,3-トリメチル-c-プロポキシ、1-エチル-2-メチル-c-プロポキシ、2-エチル-1-メチル-c-プロポキシ、2-エチル-2-メチルc-プロポキシ及び2-エチル-3-メチルc-プロポキシ等が挙げられる。

30

40

## 【0031】

C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル基としては、直鎖、分枝及びC<sub>3-6</sub>シクロアルコキシカルボニ

50

ル基を含んでいてもよく、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、*n*-プロポキシカルボニル、*i*-プロポキシカルボニル、*c*-プロポキシカルボニル、*n*-ブトキシカルボニル、*i*-ブトキシカルボニル、*s*-ブトキシカルボニル、*t*-ブトキシカルボニル、*c*-ブトキシカルボニル、1-メチル-*c*-プロポキシカルボニル、2-メチル-*c*-プロポキシカルボニル、*n*-ペンチルオキシカルボニル、1-メチル-*n*-ブトキシカルボニル、2-メチル-*n*-ブトキシカルボニル、3-メチル-*n*-ブトキシカルボニル、1,1-ジメチル-*n*-プロポキシカルボニル、1,2-ジメチル-*n*-プロポキシカルボニル、2,2-ジメチル-*n*-プロポキシカルボニル、1-エチル-*n*-プロポキシカルボニル、*c*-ペンチルオキシカルボニル、1-メチル-*c*-ブトキシカルボニル、2-メチル-*c*-ブトキシカルボニル、3-メチル-*c*-ブトキシカルボニル、1,2-ジメチル-*c*-プロポキシカルボニル、2,3-ジメチル-*c*-プロポキシカルボニル、1-エチル-*c*-プロポキシカルボニル、2-エチル-*c*-プロポキシカルボニル、*n*-ヘキシルオキシカルボニル、1-メチル-*n*-ペンチルオキシカルボニル、2-メチル-*n*-ペンチルオキシカルボニル、3-メチル-*n*-ペンチルオキシカルボニル、4-メチル-*n*-ペンチルオキシカルボニル、1,1-ジメチル-*n*-ブトキシカルボニル、1,2-ジメチル-*n*-ブトキシカルボニル、1,3-ジメチル-*n*-ブトキシカルボニル、2,2-ジメチル-*n*-ブトキシカルボニル、2,3-ジメチル-*n*-ブトキシカルボニル、3,3-ジメチル-*n*-ブトキシカルボニル、1-エチル-*n*-ブトキシカルボニル、2-エチル-*n*-ブトキシカルボニル、1,1,2-トリメチル-*n*-プロポキシカルボニル、1,2,2-トリメチル-*n*-プロポキシカルボニル、1-エチル-1-メチル-*n*-プロポキシカルボニル、1-エチル-2-メチル-*n*-プロポキシカルボニル、*c*-ヘキシルオキシカルボニル、1-メチル-*c*-ペンチルオキシカルボニル、2-メチル-*c*-ペンチルオキシカルボニル、3-メチル-*c*-ペンチルオキシカルボニル、1-エチル-*c*-ブトキシカルボニル、2-エチル-*c*-ブトキシカルボニル、3-エチル-*c*-ブトキシカルボニル、1,2-ジメチル-*c*-ブトキシカルボニル、1,3-ジメチル-*c*-ブトキシカルボニル、2,2-ジメチル-*c*-ブトキシカルボニル、2,3-ジメチル-*c*-ブトキシカルボニル、2,4-ジメチル-*c*-ブトキシカルボニル、3,3-ジメチル-*c*-ブトキシカルボニル、1-*n*-プロピル-*c*-プロポキシカルボニル、2-*n*-プロピル-*c*-プロポキシカルボニル、1-*i*-プロピル-*c*-プロポキシカルボニル、2-*i*-プロピル-*c*-プロポキシカルボニル、1,2,2-トリメチル-*c*-プロポキシカルボニル、1,2,3-トリメチル-*c*-プロポキシカルボニル、2,2,3-トリメチル-*c*-プロポキシカルボニル、1-エチル-2-メチル-*c*-プロポキシカルボニル、2-エチル-1-メチル-*c*-プロポキシカルボニル、2-エチル-2-メチル-*c*-プロポキシカルボニル及び2-エチル-3-メチル-*c*-プロポキシカルボニル等が挙げられる。

【0032】

$C_{1-6}$ アルキルカルボニルオキシ基としては、直鎖、分枝及び $C_{3-6}$ シクロアルキルカルボニルオキシ基を含んでいてもよく、メチルカルボニルオキシ、エチルカルボニルオキシ、*n*-プロピルカルボニルオキシ、*i*-プロピルカルボニルオキシ、*c*-プロピルカルボニルオキシ、*n*-ブチルカルボニルオキシ、*i*-ブチルカルボニルオキシ、*s*-ブチルカルボニルオキシ、*t*-ブチルカルボニルオキシ、*c*-ブチルカルボニルオキシ、1-メチル-*c*-プロピルカルボニルオキシ、2-メチル-*c*-プロピルカルボニルオキシ、*n*-ペンチルカルボニルオキシ、1-メチル-*n*-ブチルカルボニルオキシ、2-メチル-*n*-ブチルカルボニルオキシ、3-メチル-*n*-ブチルカルボニルオキシ、1,1-ジメチル-*n*-プロピルカルボニルオキシ、1,2-ジメチル-*n*-プロピルカルボニルオキシ、2,2-ジメチル-*n*-プロピルカルボニルオキシ、1-エチル-*n*-プロピルカルボニルオキシ、*c*-ペンチルカルボニルオキシ、1-メチル-*c*-ブチルカルボニルオキシ、2-メチル-*c*-ブチルカルボニルオキシ、3-メチル-*c*-ブチルカルボニルオキシ、1,2-ジメチル-*c*-プロピルカルボニルオキシ、2,3-ジメチル-*c*-プロピルカルボニルオキシ、1-エチル-*c*-プロピルカルボニルオキシ、2-エチル-*c*-プロピルカルボニルオキシ、*n*-ヘキシルカルボニルオキシ、1-メチル-*n*-ペンチルカルボニルオキシ、2-メチル-*n*-ペンチルカルボニルオキシ、3-メチル-*n*-ペンチルカルボニルオキシ、4-メチル-*n*-ペンチルカルボニルオキシ、1,1-ジメチル-*n*-ブチルカルボニルオキシ、1,2-ジメチル-*n*-ブチルカルボニルオキシ、1,3-ジメチル-*n*-ブチルカルボニルオキシ、2,2-ジメチル-*n*-ブチルカルボニルオキシ、2,3-ジメチル-*n*-ブチルカルボニルオキシ、3,3-ジメチル-*n*-ブチルカルボニルオキシ、1-エチル-*n*-ブチルカルボニルオキシ、2-エチル-*n*-ブチルカルボニルオキシ、1,1,2-トリメ

チル-n-プロピルカルボニルオキシ、1,2,2-トリメチル-n-プロピルカルボニルオキシ、1-エチル-1-メチルn-プロピルカルボニルオキシ、1-エチル-2-メチル-n-プロピルカルボニルオキシ、c-ヘキシルカルボニルオキシ、1-メチル-c-ペンチルカルボニルオキシ、2-メチル-c-ペンチルカルボニルオキシ、3-メチルc-ペンチルカルボニルオキシ、1-エチル-c-ブチルカルボニルオキシ、2-エチル-c-ブチルカルボニルオキシ、3-エチル-c-ブチルカルボニルオキシ、1,2-ジメチル-c-ブチルカルボニルオキシ、1,3-ジメチル-c-ブチルカルボニルオキシ、2,2-ジメチル-c-ブチルカルボニルオキシ、2,3-ジメチル-c-ブチルカルボニルオキシ、2,4-ジメチル-c-ブチルカルボニルオキシ、3,3-ジメチル-c-ブチルカルボニルオキシ、1-n-プロピルc-プロピルカルボニルオキシ、2-n-プロピルc-プロピルカルボニルオキシ、1-i-プロピル-c-プロピルカルボニルオキシ、2-i-プロピルc-プロピルカルボニルオキシ、1,2,2-トリメチル-c-プロピルカルボニルオキシ、1,2,3-トリメチルc-プロピルカルボニルオキシ、2,2,3-トリメチル-c-プロピルカルボニルオキシ、1-エチル-2-メチルc-プロピルカルボニルオキシ、2-エチル-1-メチル-c-プロピルカルボニルオキシ、2-エチル-2-メチル-c-プロピルカルボニルオキシ及び2-エチル3-メチル-c-プロピルカルボニルオキシ等が挙げられる。

10

## 【0033】

C<sub>4-12</sub>芳香族基としては、2-フリル、3-フリル、2-チエニル、3-チエニル、フェニル、-ナフチル、-ナフチル、o-ピフェニル、m-ピフェニル及びp-ピフェニル等が挙げられる。

## 【0034】

次に、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>の各置換基における具体例について説明する。

20

## 【0035】

R<sup>1</sup>の具体例としては、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、c-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、c-ブチル、1-メチルc-プロピル、2-メチルc-プロピル、n-ペンチル、1-メチル-n-ブチル、2-メチルn-ブチル、3-メチル-n-ブチル、1,1-ジメチル-n-プロピル、1,2-ジメチル-n-プロピル、2,2-ジメチル-n-プロピル、1-エチル-n-プロピル、c-ペンチル、1-メチル-c-ブチル、2-メチル-c-ブチル、3-メチル-c-ブチル、1,2-ジメチル-c-プロピル、2,3-ジメチル-c-プロピル、1-エチル-c-プロピル、2-エチル-c-プロピル、n-ヘキシル、1-メチルn-ペンチル、2-メチル-n-ペンチル、3-メチル-n-ペンチル、4-メチル-n-ペンチル、1,1-ジメチルn-ブチル、1,2-ジメチル-n-ブチル、1,3-ジメチル-n-ブチル、2,2-ジメチル-n-ブチル、2,3-ジメチル-n-ブチル、3,3-ジメチル-n-ブチル、1-エチル-n-ブチル、2-エチル-n-ブチル、1,1,2-トリメチル-n-プロピル、1,2,2-トリメチル-n-プロピル、1-エチル-1-メチル-n-プロピル、1-エチル-2-メチル-n-プロピル、c-ヘキシル、1-メチル-c-ペンチル、2-メチル-c-ペンチル、3-メチル-c-ペンチル、1-エチル-c-ブチル、2-エチル-c-ブチル、3-エチル-c-ブチル、1,2-ジメチル-c-ブチル、1,3-ジメチルc-ブチル、2,2-ジメチル-c-ブチル、2,3-ジメチル-c-ブチル、2,4-ジメチルc-ブチル、3,3-ジメチルc-ブチル、1-n-プロピルc-プロピル、2-n-プロピルc-プロピル、1-i-プロピルc-プロピル、2-i-プロピルc-プロピル、1,2,2-トリメチルc-プロピル、1,2,3-トリメチル-c-プロピル、2,2,3-トリメチル-c-プロピル、1-エチル2-メチルc-プロピル、2-エチル-1-メチルc-プロピル、2-エチル2-メチル-c-プロピル、2-エチル-3-メチルc-プロピル、c-ヘブチル、c-オクチル、2-フリル、3-フリル、2-チエニル、3-チエニル、フェニル、o-メチルフェニル、m-メチルフェニル、p-メチルフェニル、o-メトキシフェニル、m-メトキシフェニル、p-メトキシフェニル、o-ベンジルオキシフェニル、m-ベンジルオキシフェニル、p-ベンジルオキシフェニル、o-クロロフェニル、m-クロロフェニル、p-クロロフェニル、o-プロモフェニル、m-プロモフェニル、p-プロモフェニル、-ナフチル、-ナフチル及びベンジル等が挙げられ、又、n-プロピル、i-プロピル、t-ブチル、c-ペンチル、c-ヘキシル、c-ヘブチル、フェニル、p-ベンジルオキシフェニル、m-メチルフェニル、p-メチルフェニル、-ナフチル、p-プロモフェニル及び2-フリルが挙げられる。

30

40

## 【0036】

R<sup>2</sup>の具体例としては、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、c-プロピル、n-ブチ

50

ル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、c-ブチル、1-メチルc-プロピル、2-メチルc-プロピル、n-ペンチル、1-メチルn-ブチル、2-メチルn-ブチル、3-メチル-n-ブチル、1,1-ジメチル-n-プロピル、1,2-ジメチル-n-プロピル、2,2-ジメチル-n-プロピル、1-エチル-n-プロピル、c-ペンチル、1-メチル-c-ブチル、2-メチル-c-ブチル、3-メチル-c-ブチル、1,2-ジメチル-c-プロピル、2,3-ジメチルc-プロピル、1-エチル-c-プロピル、2-エチル-c-プロピル、n-ヘキシル、1-メチル-n-ペンチル、2-メチル-n-ペンチル、3-メチル-n-ペンチル、4-メチル-n-ペンチル、1,1-ジメチルn-ブチル、1,2-ジメチル-n-ブチル、1,3-ジメチル-n-ブチル、2,2-ジメチル-n-ブチル、2,3-ジメチル-n-ブチル、3,3-ジメチル-n-ブチル、1-エチル-n-ブチル、2-エチル-n-ブチル、1,1,2-トリメチル-n-プロピル、1,2,2-トリメチル-n-プロピル、1-エチル-1-メチル-n-プロピル、1-エチル-2-メチルn-プロピル、c-ヘキシル、1-メチル-c-ペンチル、2-メチルc-ペンチル、3-メチル-c-ペンチル、1-エチルc-ブチル、2-エチル-c-ブチル、3-エチルc-ブチル、1,2-ジメチル-c-ブチル、1,3-ジメチル-c-ブチル、2,2-ジメチル-c-ブチル、2,3-ジメチル-c-ブチル、2,4-ジメチル-c-ブチル、3,3-ジメチル-c-ブチル、1-n-プロピル-c-プロピル、2-n-プロピルc-プロピル、1-i-プロピル-c-プロピル、2-i-プロピル-c-プロピル、1,2,2-トリメチル-c-プロピル、1,2,3-トリメチル-c-プロピル、2,2,3-トリメチル-c-プロピル、1-エチル-2-メチルc-プロピル、2-エチル1-メチルc-プロピル、2-エチル-2-メチルc-プロピル、2-エチル-3-メチル-c-プロピル、c-ヘプチル、c-オクチル、フェニル及びベンジル等が挙げられる。

10

【0037】

好ましい式(1)で表される -アミノアシル酢酸エステル化合物としては、以下のものが挙げられる。

20

【0038】

1)  $R^1$ が $C_{1-20}$ アルキル基又は $C_{4-12}$ 芳香族基(該芳香族基は、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基又はベンジルオキシ基で任意に置換されていてもよい。)である式(1)で表される -アミノアシル酢酸エステル化合物。

【0039】

2)  $R^2$ が $C_{1-6}$ アルキル基又は $C_{4-12}$ 芳香族基で置換された $C_{1-6}$ アルキル基である式(1)で表される -アミノアシル酢酸エステル化合物。

【0040】

3)  $R^1$ が $C_{1-20}$ アルキル基又は $C_{4-12}$ 芳香族基(該芳香族基は、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基又はベンジルオキシ基で任意に置換されていてもよい。)であり、 $R^2$ が $C_{1-6}$ アルキル基又は $C_{4-12}$ 芳香族基で置換された $C_{1-6}$ アルキル基である式(1)で表される -アミノアシル酢酸エステル化合物。

30

【0041】

4)  $R^1$ がn-プロピル、i-プロピル、t-ブチル、c-ペンチル、c-ヘキシル、c-ヘプチル、フェニル、p-ベンジルオキシフェニル、m-メチルフェニル、p-メチルフェニル、-ナフチル、p-プロモフェニル又は2-フリルである式(1)で表される -アミノアシル酢酸エステル化合物。

【0042】

5)  $R^2$ がメチル又はベンジルである式(1)で表される -アミノアシル酢酸エステル化合物。

40

【0043】

6)  $R^1$ がn-プロピル、i-プロピル、t-ブチル、c-ペンチル、c-ヘキシル、c-ヘプチル、フェニル、p-ベンジルオキシフェニル、m-メチルフェニル、p-メチルフェニル、-ナフチル、P-プロモフェニル又は2-フリルであり、 $R^2$ がメチル又はベンジルである式(1)で表される -アミノアシル酢酸エステル化合物。

【0044】

本発明の触媒的不斉水素化反応に用いられる触媒としては、通常の触媒的不斉水素化反応に用いられる触媒を使用することができる。(I. Ojima ed. Catalytic Asymmetric Synthesis, 2<sup>nd</sup> ed.

50

(2000) Wiley-VCH, Inc参照。)

好ましい触媒としては、光学活性ホスフィン配位子とテトラアリアルボレートからなる周期表第VIII族の遷移金属錯体が挙げられる。

【0045】

周期表第VIII族の遷移金属としては、鉄、コバルト、ニッケル、ルテニウム、ロジウム、パラジウム、オスミウム、イリジウム及び白金が挙げられるが、イリジウムが好ましい。

【0046】

本発明に使用する光学活性ホスフィン配位子は全て光学活性体である。

【0047】

光学活性ホスフィン配位子としては、光学活性2座ホスフィン配位子が好ましい。

10

【0048】

光学活性2座ホスフィン配位子としては、BINAP、BIPHEMP、RROPHOS、DEGUPHOS、DIOP、DI PAMP、DuPHOS、NORPHOS、PNNP、SKEWPHOS、BPPFA、SEGPHOS、CHIRAPHOS、JOSIPHOS及びH<sub>8</sub>-BINAP等が挙げられる。

【0049】

BINAPとしては、BINAPの誘導体も含まれ、具体例としては、2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル、2,2'-ビス(ジ-p-トリルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル、2,2'-ビス(ジ-p-第3級ブチルフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル、2,2'-ビス(ジ-m-トリルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル、2,2'-ビス(ジ-3,5-ジメチルフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル、2,2'-ビス(ジ-p-メトキシフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル、2,2'-ビス(ジシクロペンチルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル、2,2'-ビス(ジシクロヘキシルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル、2-ジ( -ナフチル)ホスフィノ-2'-ジフェニルホスフィノ-1,1'-ビナフチル及び2-ジフェニルホスフィノ-2'-ジ(p-トリフルオロメチルフェニル)ホスフィノ-1,1'-ビナフチル等が挙げられ、好ましくは、2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル、2,2'-ビス(ジ-p-トリルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル及び2,2'-ビス(ジ-p-第3級ブチルフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチルが挙げられる。

20

【0050】

BIPHEMPとしては、BIPHEMPの誘導体も含まれ、具体例としては、2,2'-ジメチル6,6'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビフェニル、2,2'-ジメチル6,6'-ビス(ジシクロヘキシルホスフィノ)-1,1'-ビフェニル、2,2'-ジメチル4,4'-ビス(ジメチルアミノ)-6,6'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビフェニル、2,2',4,4'-テトラメチル6,6'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビフェニル、2,2'-ジメトキシ-6,6'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビフェニル、2,2',3,3'-テトラメトキシ-6,6'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビフェニル、2,2',4,4'-テトラメチル3,3'-ジメトキシ-6,6'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビフェニル、2,2'-ジメチル-6,6'-ビス(ジ-p-トリルホスフィノ)-1,1'-ビフェニル、2,2'-ジメチル6,6'-ビス(ジ-p-第3級ブチルフェニルホスフィノ)-1,1'-ビフェニル及び2,2',4,4'-テトラメチル3,3'-ジメトキシ-6,6'-ビス(ジ-p-メトキシフェニルホスフィノ)-1,1'-ビフェニルが挙げられ、好ましくは2,2'-ジメトキシ-6,6'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビフェニルが挙げられる。

30

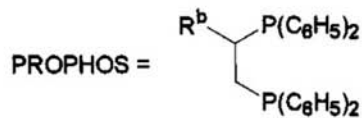
【0051】

その他の光学活性2座ホスフィン配位子及びその誘導体の例を以下に図示するが、これらに限定されるものではない。

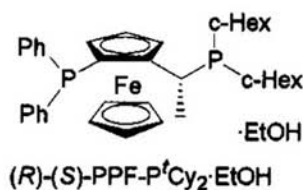
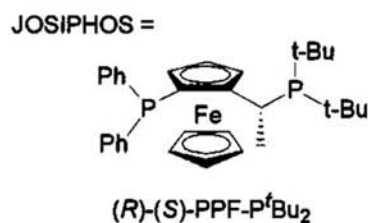
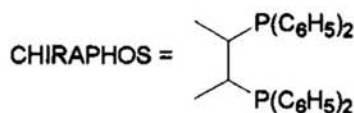
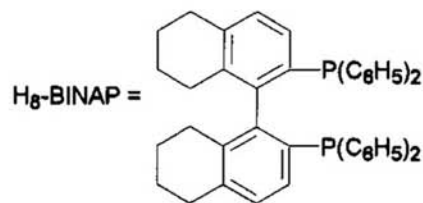
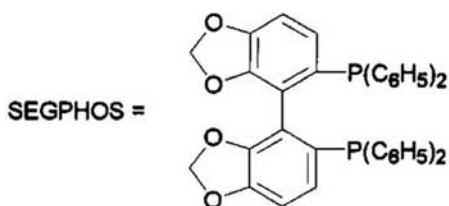
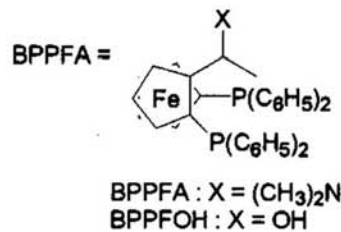
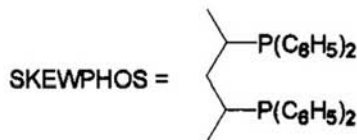
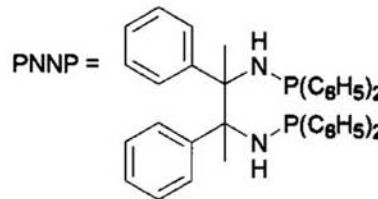
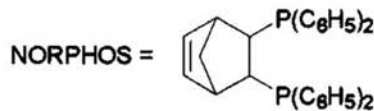
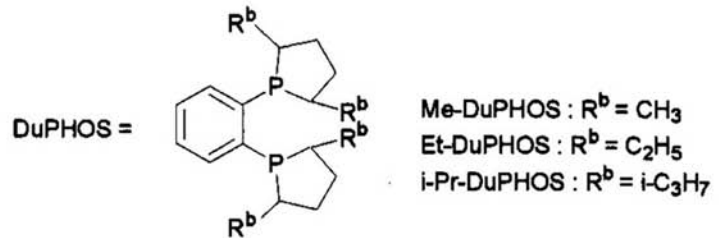
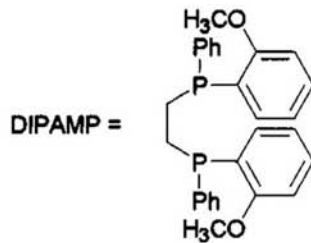
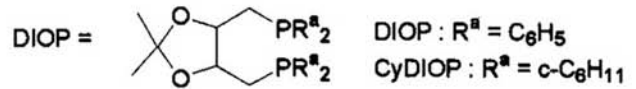
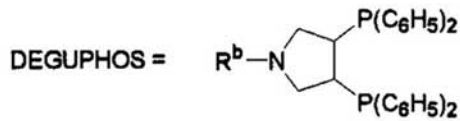
40

【0052】

## 【化 8】



PROPHOS :  $R^b = \text{CH}_3$   
 BENZPHOS :  $R^b = \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$   
 CyCPHOS :  $R^b = \text{c-C}_6\text{H}_{11}$



## 【 0 0 5 3 】

本発明の触媒的不斉水素化反応に用いられる触媒は、遷移金属化合物及び光学活性ホスフィン配位子、テトラアリールポレートより調製することができるが、必要に応じて添加物

10

20

30

40

50

を加えることもできる。

【0054】

遷移金属化合物としては、ジ- $\mu$ -クロロテトラキス(シクロオクテン)2イリジウム、ジ- $\mu$ -クロロテトラキス(シクロオクテン)2ロジウム、ジ- $\mu$ -クロロビス(1,5-シクロオクタジエン)2ロジウム及び1,5-シクロオクタジエンビス(アセトニトリル)ロジウムテトラフルオロホウ酸塩等のロジウム化合物、ジ- $\mu$ -クロロテトラキス(シクロオクテン)2イリジウム、ジ- $\mu$ -クロロビス(1,5-シクロオクタジエン)2イリジウム、ジ- $\mu$ -クロロテトラキス(エチレン)2イリジウム及び1,5-シクロオクタジエンビス(アセトニトリル)イリジウムテトラフルオロホウ酸塩等のイリジウム化合物、テトラク-ロロ(-ベンゼン)2ルテニウム及びテトラクロロ(-p-シメン)2ルテニウム等のルテニウム化合物等が挙げられる。

10

【0055】

添加物としては、配位可能な化合物で有れば特に限定はしないが、例えば、イリジウム化合物を使用する場合は、N,N-ジメチルホルムアミド、 $\text{Et}_3\text{N}$ 、 $\text{NaI}$ 、 $\text{I}_2$ 、 $\text{CeCl}_3$ 、 $\text{MgCl}_2$ 、 $\text{CuClI}_2$ 、 $\text{CuCl}$ 、 $\text{AlCl}_3$ 、 $\text{FeCl}_3$ 、 $\text{LaCl}_3$ 、 $\text{NbCl}_3$ 、 $\text{SmCl}_3$ 、 $\text{YbCl}_3$ 、 $\text{ZnCl}_2$ 、 $\text{SnCl}_4$ 、 $\text{TiCl}_4$ 、 $\text{HCl}$ 等が用いられる。

【0056】

光学活性ホスフィン配位子の使用量は、光学活性2座ホスフィン配位子として、遷移金属化合物に対して1等量以上、好ましくは1~2等量加えられ、より好ましくは、1.1~1.5等量加えられる。

20

【0057】

但し、遷移金属化合物と光学活性2座ホスフィン配位子が1:2の組成となる触媒的不斉水素化反応に用いられる触媒においては、上述の2倍の使用量となる。

【0058】

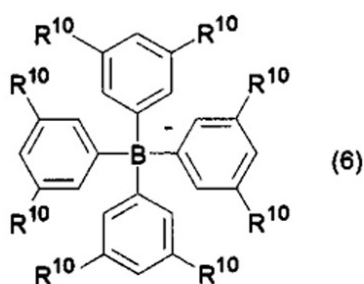
又、光学活性単座ホスフィン配位子を使用する場合は、価数の関係上、上述の2倍の使用量となる。

【0059】

本発明に使用するテトラアリールボレートはイリジウム錯体のテトラアリールボレートが式(6)

【化9】

30



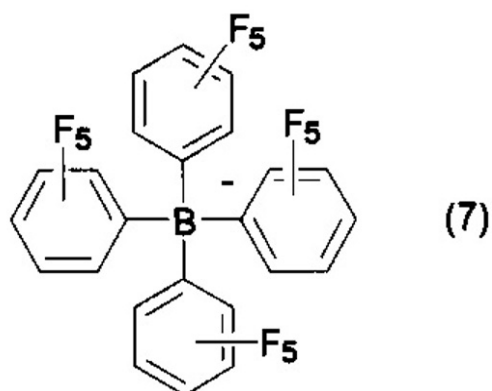
40

【0060】

(式中、 $\text{R}^{10}$ は、水素原子、トリフルオロメチル基、3,5-ジトリフルオロメチルフェニル基を意味する。)または式(7)



【化 1 0】



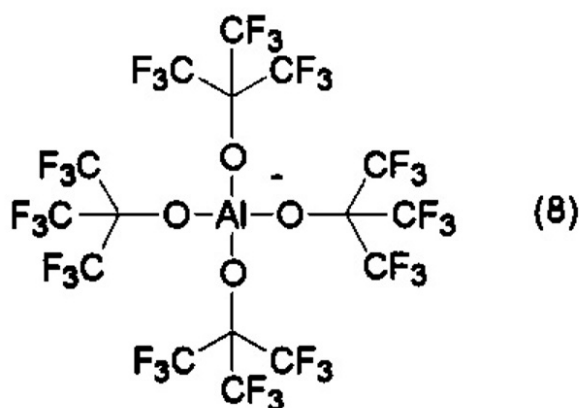
10

で代表されるものであるが、これらに限定されるものではない。

【 0 0 6 1】

テトラアリアルポレートの変りに式 ( 8 )

【化 1 1】



20

30

に代表されるテトラアルコキシアリミニウムを用いることも可能であるが、これに限定されるものではない。

【 0 0 6 2】

添加物を加える際の使用量としては、触媒の組成比により一概には決定できないが、通常遷移金属化合物の使用量に対して1~100等量の範囲、好ましくは、1~10等量の範囲である。

【 0 0 6 3】

触媒的不斉水素化反応に用いられる触媒を調製する際は、空気中でもかまわないが、通常アルゴン等の不活性ガスの存在下で行うことが好ましい。

40

【 0 0 6 4】

触媒的不斉水素化反応に用いられる触媒のうち、イリジウム触媒に付き更に詳細に説明する。

【 0 0 6 5】

イリジウム-光学活性ホスフィン テトラアリアルポレート錯体としては、イリジウム-MeO-BIPHEP-テトラアリアルポレート錯体、イリジウム-BINAP-テトラアリアルポレート錯体、イリジウム-BIPHEMP-テトラアリアルポレート錯体、イリジウム-RRPHOS-テトラアリアルポレート錯体、イリジウム-DEGUPHOS-テトラアリアルポレート錯体、イリジウム-DIOP-テトラアリアルポレート錯体、イリジウム-DIPAMP-テトラアリアルポレート錯体、イリジ

50

ウム-DuPHOS-テトラアリアルポレート錯体、イリジウム-NORPHOS-テトラアリアルポレート錯体、イリジウム-PNNP-テトラアリアルポレート錯体、イリジウム-SKEWPHOS-テトラアリアルポレート錯体、イリジウム-BPPFA-テトラアリアルポレート錯体、イリジウム-SEGP HOS-テトラアリアルポレート錯体、イリジウム-CHIRAPHOS-テトラアリアルポレート錯体、イリジウム-H<sub>8</sub>-BINAP-テトラアリアルポレート錯体、イリジウム-JOSIPHOS-テトラアリアルポレート錯体等が挙げられる。

【0066】

以下、イリジウム-MeO-BIPHEP-テトラアリアルポレート錯体錯体について詳細を記載するが、同様に他の光学活性ホスフィン配位子を用いてもよい。

【0067】

好ましいイリジウム-光学活性ホスフィン錯体としては、以下のものが挙げられる。

【0068】

1) イリジウム-BINAP-テトラアリアルポレート錯体又はイリジウム-BIPHEMP-テトラアリアルポレート錯体。

【0069】

2) イリジウム-BINAP-テトラアリアルポレート錯体であり、BINAPが、BINAP、T-BINAP又はt-Bu-BINAPである1)記載のイリジウム-光学活性ホスフィン-テトラアリアルポレート錯体。

【0070】

3) イリジウム-BIPHEMP-テトラアリアルポレート錯体であり、BIPHEMPが2,2'-ジメトキシ-6,6'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビフェニルである1)記載のイリジウム-光学活性ホスフィン-テトラアリアルポレート錯体。

【0071】

4) イリジウム-JOSIPHOS-テトラアリアルポレート錯体

【0072】

5) 遷移金属化合物として[Ir(cod)C1]<sub>2</sub> (式中、codは、1,5-シクロオクタジエンを意味する。)を使用する1)~4)何れかに記載のイリジウム-光学活性ホスフィン錯体。

【発明を実施するための最良の形態】

【0073】

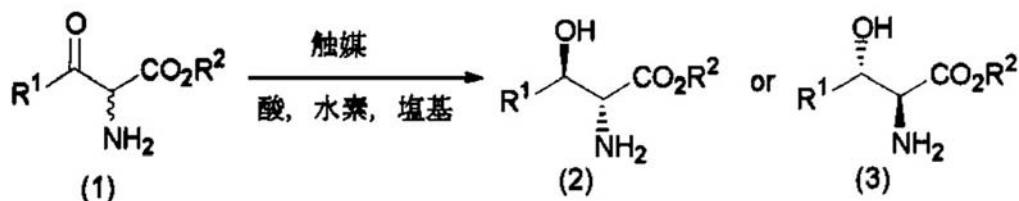
本発明の光学活性 -ヒドロキシ- -アミノカルボン酸誘導体の製造方法について説明する。

【0074】

式(1)で表される -アミノアシル酢酸エステル化合物の触媒的不斉水素化反応に用いられる触媒及び酸の存在下、水素で還元することにより、式(2)又は式(3)で表される光学活性 -ヒドロキシ- -アミノカルボン酸誘導体を製造することができる。

【0075】

【化12】



【0076】

通常、本反応は溶媒中で行われる。

【0077】

溶媒の種類としては、反応に関与しない溶媒であれば特に限定はしないが、例えば酢酸、1,1-ジクロロエタン、1,2-ジクロロエタン、塩化メチレン、クロロホルム、クロロベンゼ

10

20

30

40

50

ン及び1,2-ジクロロベンゼン等のハロゲン系溶媒、ジエチルテル、ジイソプロピルテル、テトラヒドロフラン等のエ-テル系溶媒、メタノ-ル、エタノ-ル、n-プロパノ-ル、i-プロパノ-ル、2-ブタノ-ル及びエチレングリコ-ル等のアルコ-ル系溶媒並びに上記の溶媒の任意の混合溶媒が挙げられる。

【0078】

好ましい溶媒としては酢酸が挙げられる。

【0079】

触媒的不斉水素化反応に用いられる触媒の使用量は、式(1)で表される -アミノアシル酢酸エステル化合物の使用量に対して、0.01~100モル%の範囲であるが、反応効率及びコスト的な観点から好ましくは、0.01~20モル%の範囲、又、0.1~10モル%の範囲、又、0.3~5モル%の範囲が挙げられる。

10

【0080】

式(1)で表される -アミノアシル酢酸エステル化合物を酸の存在する溶液に加えてもよいが、あらかじめ、式(1)で表される -アミノアシル酢酸エステル化合物と酸よりなる塩を調製し、その塩を溶液に加えることもできる。

【0081】

-アミノアシル酢酸エステル化合物の安定性の観点からは、あらかじめ、式(1)で表される -アミノアシル酢酸エステル化合物と酸よりなる塩を調製し、その塩を溶液に加える方が好ましい。

【0082】

使用する酸としては、好ましくは、強酸が挙げられる。

20

【0083】

強酸の具体例としては、HCl、HBr、 $H_2SO_4$ 、 $HCIO_4$ 、 $CH_3SO_3H$ 、 $PhSO_3H$ 、 $TsOH$  (Tsは、p-トルンスルホニルを意味する。)、 $CF_3SO_3H$ 及び $CF_3CO_2H$ 等が挙げられ、好ましくは、HClが挙げられる。

【0084】

酸の使用量は、式(1)で表される -アミノアシル酢酸エステル化合物の使用量に対して、0.8~3モル等量の範囲であり、好ましくは、0.9~2モル等量の範囲、又、0.9~1.5モル等量の範囲が挙げられる。

【0085】

尚、上記の酸の使用量は、あらかじめ、式(1)で表される -アミノアシル酢酸エステル化合物と酸よりなる塩を調製して加える場合は、その塩に含まれる酸の量を含んだ全量を意味する。

30

【0086】

反応系中にカルボン酸塩を添加することが望ましい。

【0087】

カルボン酸塩としては、酢酸リチウム、酢酸ナトリウム及び酢酸カリウム等の酢酸アルカリ金属及び酢酸アンモニウム等が挙げられ、好ましくは、酢酸アルカリ金属が挙げられ、又、酢酸ナトリウムが挙げられる。

【0088】

カルボン酸塩を添加する場合の使用量としては、式(1)で表される -アミノアシル酢酸エステル化合物の使用量に対して、0.1~5等量の範囲であり、好ましくは、0.8~2等量の範囲である。

40

【0089】

使用する水素は、通常水素ガスを使用する。

【0090】

使用する水素の圧力は、通常1~150気圧の範囲であるが、好ましくは1~10気圧の範囲である。

【0091】

反応温度としては、0 から溶媒の沸点までの範囲で反応を行うことができ、より好まし

50

くは10~150 の範囲であり、より好ましくは20~30 の範囲である。

【0092】

反応時間は、反応温度および水素圧により変化するため一概に決定できないが、例えば反応温度が23、水素圧4.5気圧の場合、96時間以上行えば充分である。

【0093】

反応終了後は、塩酸を加え、濃縮することにより、目的の光学活性 -ヒドロキシ- -アミノカルボン酸誘導体を塩として得ることができる。

【0094】

又は、溶媒を濃縮することにより、目的の光学活性 -ヒドロキシ- -アミノカルボン酸誘導体を塩として得ることができる。

10

【0095】

あるいは反応液を塩基性とし、適当な溶剤で抽出することにより目的の光学活性 -ヒドロキシ- -アミノカルボン酸誘導体を得ることができる。

【0096】

さらに、蒸留、再結晶及びシリカゲルカラムクロマトグラフィー等の常法による精製を行うことで、純度の高い純度の高い式(2)又は式(3)で表される光学活性 -ヒドロキシ- -アミノカルボン酸誘導体を単離することができる。

【0097】

本発明で得られる、式(2)又は式(3)で表される光学活性 -ヒドロキシ- -アミノカルボン酸誘導体のジアステレオ選択性 (de:シン体とアンチ体の選択性)及びエナンチオ選択性 (ee)は、得られた光学活性 -ヒドロキシ- -アミノカルボン酸誘導体をベンゾイル化した後、機器分析を行うことにより決定できる。

20

【0098】

即ち、式(2)又は式(3)で表される光学活性 -ヒドロキシ- -アミノカルボン酸誘導体又はその塩をテトラヒドロフラン中、安息香酸無水物、トリエチルアミンと処理することにより、式(2)又は式(3)で表される光学活性 -ヒドロキシ- -アミノカルボン酸誘導体のベンゾイル化物を製造することができる。

【0099】

得られたベンゾイル化物は、シリカゲルカラムクロマトグラフィー等で精製した後、<sup>1</sup>H-NMR等により、ジアステレオ選択性 (de:シン体とアンチ体の選択性)を、又、光学活性カラムを用いたHPLC分析等により、エナンチオ選択性 (ee)を決定することができる。

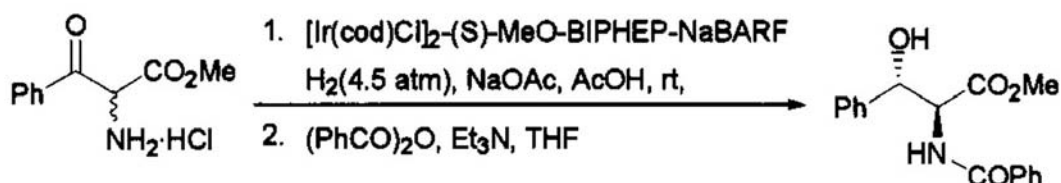
30

【0100】

実施例 [Ir(cod)Cl]<sub>2</sub>-(S)-MeO-BIPHEP-NaBARF (式中、NaBARFはナトリウム テトラキス(3,5-ピストリフルオロメチルフェニル)ボレートを意味する。)を触媒とする製造法。

【0101】

【化13】



40

【0102】

[Ir(cod)Cl]<sub>2</sub>

(1.5 mg, 0.0022 mmol)、(S)-MeO-BIPHEP (3.3 mg, 0.0056 mmol)及びNaBARF · 3H<sub>2</sub>O (4.1 mg, 0.0044 mmol)を塩化メチレン(1.0 mL)に加えた溶液を室温で、1時間攪拌した。溶液を真空下乾燥し、茶色の触媒を得た。該触媒に アミノ -ケトエステ

50

ル塩酸塩 (100 mg, 0.435 mmol)、酢酸ナトリウム (35.7 mg, 0.435 mmol) 及び酢酸 (2.2 mL) を加えた。混合溶液を室温下、水素圧4.5気圧で攪拌した。96時間攪拌した後、反応溶液に1mol/L塩酸 (3.0 mL) に加え、40℃以下で減圧下濃縮乾固した。残渣にメタノールを加えて、再度40℃以下で減圧下濃縮乾固した。この操作を5回繰り返したのち、残渣をテトラヒドロフラン (6 mL) に溶解し、安息香酸無水物 (108 mg, 0.479 mmol) 及びトリエチルアミン (0.18 mL, 1.31 mmol) のテトラヒドロフラン (2 mL) 溶液を0℃にて加えた。室温で12時間攪拌した後、反応液を酢酸エチル (10mL) で希釈し、1mol/L塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、沈殿物を濾去した後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 2) に付し、N-ベンゾイル体 (130.2 mg, 0.435 mmol, 100%, > 99% ee, 92% ee) を無色固体として得た。 10

なお、以下にNMR、FT-IR、FABMS、HPLCのデータを示しておく。

【0103】

<sup>1</sup>H-NMR

(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; 3.79 (3H, s), 4.56 (1H, d, J = 5.6Hz), 5.24 (1H, dd, J = 3.6,

6.8Hz), 5.40 (1H, dd, J =

3.6, 5.6Hz), 6.87 (1H, m), 7.2~7.4 (5H, m,

Ar-H), 7.4~7.5 (2H, m, Ar-H), 7.5~7.6

(1H, m, Ar-H), 7.7~7.8 (2H, m, Ar-H) ; <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 20

; 52.6, 59.4, 75.1, 125.9, 127.1, 128.0,

128.3, 128.6, 132.1, 133.0, 139.1; FT-IR (KBr) : 3338, 1744, 1644, 1525, 1229, 1173,

693. FABMS (NBA) m/z: 300 (M+1) ; HPLC analysis

using CHIRALCEL OD-H and hexane-iPrOH (85 : 15, 1.0 mL/min),

Retention time for (2R,3R) : 8.6

min, (2S,3S) for 12.0 min

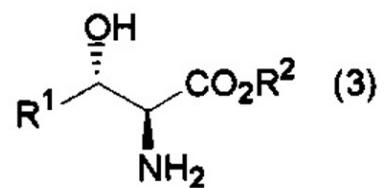
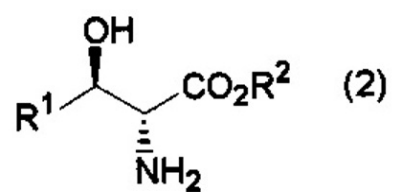
【産業上の利用可能性】

【0104】

本発明の製造方法によって得られる光学活性 ヒドロキシ アミノカルボン酸誘 30  
導体は、医薬、農業等の中間体として有用である。

フロントページの続き

【要約の続き】



[式中、 $\text{R}^1$  及び  $\text{R}^2$  は、前記と同じ意味を示す。]で表される光学活性 ヒドロキシ アミノカルボン酸誘導体の製造方法。

【選択図】なし