

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5208928号
(P5208928)

(45) 発行日 平成25年6月12日(2013.6.12)

(24) 登録日 平成25年3月1日(2013.3.1)

(51) Int. Cl.		F I		
C O 7 F 17/02	(2006.01)	C O 7 F 17/02	C S P	
C O 7 B 53/00	(2006.01)	C O 7 B 53/00	G	
C O 7 F 9/50	(2006.01)	C O 7 F 9/50		
C O 7 F 15/00	(2006.01)	C O 7 F 15/00	A	

請求項の数 7 (全 14 頁)

(21) 出願番号	特願2009-513539 (P2009-513539)	(73) 特許権者	507190994
(86) (22) 出願日	平成19年6月8日(2007.6.8)		上海交通大学
(65) 公表番号	特表2009-539781 (P2009-539781A)		中華人民共和国上海市閔行区東川路800号
(43) 公表日	平成21年11月19日(2009.11.19)		
(86) 国際出願番号	PCT/CN2007/001824	(74) 代理人	100076532
(87) 国際公開番号	W02007/140717		弁理士 羽鳥 修
(87) 国際公開日	平成19年12月13日(2007.12.13)	(74) 代理人	100101292
審査請求日	平成22年5月24日(2010.5.24)		弁理士 松嶋 善之
(31) 優先権主張番号	200610027408.3	(72) 発明者	張 万斌
(32) 優先日	平成18年6月8日(2006.6.8)		中華人民共和国上海市閔行区東川路800号 上海交通大学内
(33) 優先権主張国	中国 (CN)	(72) 発明者	謝 芳
(31) 優先権主張番号	200610027409.8		中華人民共和国上海市閔行区東川路800号 上海交通大学内
(32) 優先日	平成18年6月8日(2006.6.8)		
(33) 優先権主張国	中国 (CN)		

最終頁に続く

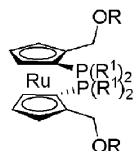
(54) 【発明の名称】 C₂-対称の面性キラリティーだけをもつルテノセンビスホスフィン配位子及びその合成方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

C₂-対称の面性キラリティーだけをもつルテノセンビスホスフィン配位子であって、その構造式が下記(1b)の通りであることを特徴とするルテノセンビスホスフィン配位子。

【化 1】



(1b)

(但し、Rはメチル基またはエチル基を示す。R¹は直鎖状又は分岐状のアルキル基、シクロアルキル基、アルコキシ基、アリーール基アルキル基、又はアルキルアミノ基を示す。)

【請求項 2】

面性キラリティーが S, S 体であることを特徴とする、請求項 1 に記載の C₂-対称の

面性キラリティーだけをもつルテノセンビスホスフィン配位子。

【請求項 3】

前記構造式中の R^1 がフェニル基であることを特徴とする、請求項 1 に記載の C_2 - 対称の面性キラリティーだけをもつルテノセンビスホスフィン配位子。

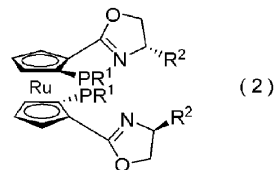
【請求項 4】

C_2 - 対称の面性キラリティーだけをもつルテノセンビスホスフィン配位子の合成方法であって、

ステップ (1) 下記構造式 (2) で表されるジオキサゾリン化合物と酸とを溶媒中で反応させてオキサゾリン環を開環し、次いで得られた化合物と無水酢酸とを反応させて、相当するエステルアミド類化合物を得るステップと、

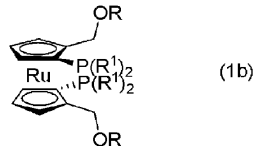
ステップ (2B) 該エステルアミド類化合物と強塩基とを反応させ、得られた生成物と一般式 ; R_2SO_4 (但し、 R は前記と同義。) で表されるアルキル化剤とを塩基の存在下に反応させるステップと、を含むことを特徴とする下記構造式 (1b) で表される C_2 - 対称の面性キラリティーだけをもつルテノセンビスホスフィン配位子の合成方法。

【化 2】



(但し、 R^1 は前記と同義。 R^2 はアルキル基を示す。)

【化 3】



(但し、 R 、 R^1 は前記と同義。)

【請求項 5】

前記ステップ (1) において、酸がトリフルオロ酢酸であることを特徴とする請求項 4 記載の C_2 - 対称の面性キラリティーだけをもつルテノセンビスホスフィン配位子の合成方法。

【請求項 6】

前記ステップ (1) において、トリフルオロ酢酸が存在する条件において、加水分解を行い、得られた加水分解生成物と無水酢酸とを塩基の存在下に反応させアシル化を行うことを特徴とする請求項 4 記載の C_2 - 対称の面性キラリティーだけをもつルテノセンビスホスフィン配位子の合成方法。

【請求項 7】

前記ステップ (2B) において、強塩基がテトラヒドロリチウムアルミニウムである請求項 4 ないし 6 の何れか 1 項に記載の C_2 - 対称の面性キラリティーだけをもつルテノセンビスホスフィン配位子の合成方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、化学工業技術分野におけるキラリティー配位子及びその合成方法に関し、特に、 C_2 - 対称の面性キラリティーだけをもつルテノセンビスホスフィン配位子及びその合成方法に関する。

【背景技術】

【0002】

キラリティー薬物工業の速やかな興起は、主に非対称合成の方法学研究の大きな発展に恵まれているからであり、逆に、キラリティー薬物工業はまた非対称合成の方法学の研究を促進している。有機合成において非対称触媒はキラリティー化合物を取得するための最も有効で有利な方法の一つである。有機合成の非対称触媒の反応において、高い反応活性と高いキラリティー選択性を得るポイントはキラリティーホスフィン配位子の構造にある。従って、キラリティーホスフィン配位子の開発は学术界と産業界により注目されている重点的な研究分野となっている。

【0003】

1996年、張万斌と池田功グループは初めて面性キラリティーだけをもつ C_2 -対称のフェロセンP, P-配位子を合成し、それをアリル置換反応に成功に適用し、94% e.eの高い光学収率を得た。

【0004】

C_2 -対称の軸性キラリティー配位子と同様に、非対称触媒反応において、キラリティー配位子と金属配位が形成する二面角の大きさは触媒反応における非対称誘導に影響する鍵となる要因であることが多い。この角の微小な変換によって、非対称触媒反応の立体選択性に大きな影響を与える可能性がある。フェロセン類配位子の場合、ちょうどメタロセンの変換により、2つのシクロペンタジエニド環の間の距離を調整して、配位子が金属と配位するとき形成する二面角（捻り角）を変化させ、最終的に触媒反応のキラリティーフィールドを変化させることができると推定されている。本発明は、この概念により指導され、面性キラリティーだけをもつ新型の C_2 -対称のルテノセンビスホスフィン配位子を設計合成し、面性キラリティーにおける二面角の非対称触媒反応への影響を考察することにより、高い触媒活性と高いキラリティー選択性及び広い適用性をもつ新型触媒の選出を図っている。

【0005】

従来技術に関する文献を検索した結果、本発明のテーマと同様または類似の文献報告はない。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

本発明は、従来技術の不足に対して、 C_2 -対称の面性キラリティーだけをもつルテノセンビスホスフィン配位子を提供し、それによってより良好な非対称触媒効果をもつ面性キラリティー配位子の選出を目的としている。

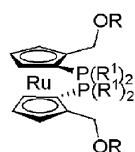
【課題を解決するための手段】

【0007】

本発明は下記の技術思想により実現する。本発明の C_2 -対称の面性キラリティーだけをもつルテノセンビスホスフィン配位子の構造式は下記(1b)の通りである。

【0008】

【化1】



(1b)

【0009】

また、本発明の配位子の面性キラリティーは立体配置がS, Sである。

【0010】

また、本発明の配位子の面性キラリティーだけを持つルテノセン配位子において、構造式中の R^1 がフェニル基である。

【0014】

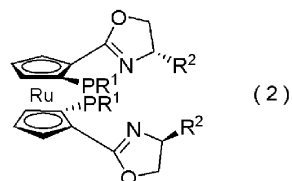
また、本発明は C_2 -対称の面性キラリティーだけをもつルテノセンビスホスフィン配位子の合成方法であって、

ステップ(1) 下記構造式(2)で表されるジオキサゾリン化合物と酸とを溶媒中で反応させてオキサゾリン環を開環し、次いで得られた化合物と無水酢酸とを反応させて、相当するエステルアミド類化合物を得るステップと、

ステップ(2B) 該エステルアミド類化合物と強塩基とを反応させ、得られた生成物と一般式； R_2SO_4 (但し、Rは前記と同義。) で表されるアルキル化剤とを塩基の存在下に反応させるステップとを含むことを特徴とする下記構造式(1b)で表される C_2 -対称の面性キラリティーだけをもつルテノセンビスホスフィン配位子の合成方法である。

【0015】

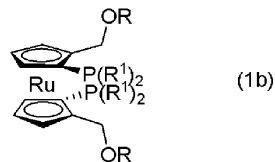
【化4】



(但し、 R^1 は前記と同義。 R^2 はアルキル基を示す。)

【0016】

【化5】



(但し、R、 R^1 は前記と同義。)

【0017】

また、本発明は前記ステップ(1)において、酸がトリフルオロ酢酸であることを特徴とする C_2 -対称の面性キラリティーだけをもつルテノセンビスホスフィン配位子の合成方法である。

【0018】

また、本発明は前記ステップ(1)において、トリフルオロ酢酸が存在する条件において、加水分解を行い、得られた加水分解生成物と無水酢酸とを塩基の存在下に反応させアシル化を行うことを特徴とする C_2 -対称の面性キラリティーだけをもつルテノセンビスホスフィン配位子の合成方法である。

【0019】

また、本発明は前記ステップ(2B)において、強塩基がテトラヒドロリチウムアルミニウムであることを特徴とする C_2 -対称の面性キラリティーだけをもつルテノセンビスホスフィン配位子の合成方法である。

【発明の効果】

【0020】

本発明の配位子は、面性キラリティーだけをもつ C_2 -対称のビスホスフィン配位子である。このような配位子は、非対称シクロプロパン化反応、アリル置換反応、官能基化または非官能基化のオレフィンおよびイミン類化合物の水素化など各種の金属触媒の非対称反応に適用することができ、高い反応活性と立体選択性をもち、応用の先行きが比較的広

10

20

30

40

50

い。

【0021】

また、本発明により合成した配位子は、まったく新しいタイプの面性キラリティーだけをもち C_2 -対称のルテノセンに基づくビスホスフィン配位子である。さらに、この分野における配位子の構成・効果関係と非対称触媒の効果間の規律を見つけ、それを指導として高い触媒活性と高いキラリティー選択性をもつ広い適用性の新型触媒を設計合成することができる。

【発明を実施するための最良の形態】

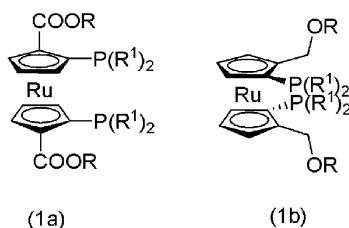
【0022】

本発明の C_2 -対称の面性キラリティーだけをもちルテノセンビスホスフィン配位子は、下記構造式(1a)又は(1b)で表される。

10

【0023】

【化6】



20

【0024】

構造式(1a)又は(1b)の式中のRはメチル基又はエチル基を示す。R¹は直鎖状又は分岐状のアルキル基、シクロアルキル基、アルコキシ基、アリール基又はアラルキル基を示す。前記直鎖状又は分岐状のアルキル基としては、具体的には、メチル基、エチル基、n-プロピル基、iso-ブチル基、tert-ブチル基、n-ヘキシル基、iso-ヘキシル基、n-ヘプチル基、n-オクチル基、iso-オクチル基、n-デシル基、n-オクタデシル基、iso-オクタデシル基等の炭素数1~18の直鎖状又は分岐状のアルキル基等が挙げられ、該アルキル基は炭素数1~5の直鎖状又は分岐状のアルキル基が好ましい。前記シクロアルキル基としては、シクロペンチル基、シクロヘキシル基等が挙げられる。前記アリール基としては、フェニル基、トリル基、キシリル基、ナフチル基等が挙げられる。前記アラルキル基としては、ベンジル基、フェネチル基等が挙げられる。これらの基の中、構造式中のR¹はフェニル基が特に好ましい。

30

【0025】

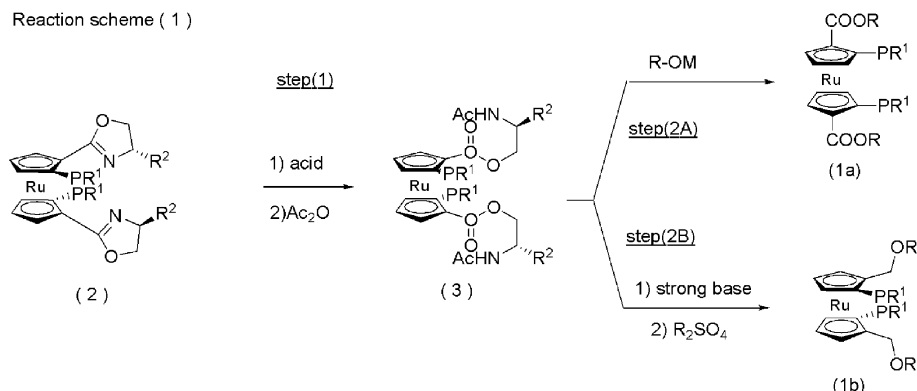
前記構造式(1a)又は(1b)の C_2 -対称の面性キラリティーだけをもちルテノセンビスホスフィン配位子を得るには、下記反応スキーム(1)に従って構造式(2)で表されるジオキサゾリン化合物と酸とを溶媒中で反応させてオキサゾリン環を開環し(以下、「第1-1の反応」と呼ぶ)、次いで得られた化合物と無水酢酸とを反応させて(以下、「第1-2の反応」と呼ぶ)、相当するエステルアミド類化合物(構造式(3))を得るステップ(1)を行った後、後述するステップ(2A)又は(2B)を行うことにより製造することができる。

40

【0026】

【化7】

Reaction scheme (1)



(式中、R、R¹、R²及びMは前記と同義。)

【0027】

ステップ(1)で使用する出発原料のジオキサゾリン化合物の構造式(2)中のRは、前記と同義である。R²はアルキル基を示し、該アルキル基の種類は特に制限されるものではないが、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基等の炭素数1~5の低級アルキル基が好ましい。

【0028】

第1-1の反応で使用する酸の種類は、例えば、塩酸、硫酸、酢酸、リン酸、過塩素酸、過ヨウ素酸、フッ化水素酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、氷酢酸等の1種又は2種以上を組み合わせることで出来、これらの中、トリフルオロ酢酸が特に好ましい。酸の使用量は構造式(2)のジオキサゾリン化合物に対して1~50倍モル、好ましくは15~35倍モルが望ましい。また、使用する溶媒は、水、低級ハロゲン化炭化水素、芳香族炭化水素、ジ低級アルキルエーテル、環状エーテル、低級ジアルコキシエタン、脂肪族アミド等が挙げられ、これらの中から選ばれる1種又は2種以上の混合溶媒として用いられる。有機溶媒としては例えばクロロホルム、ジクロロメタン、ジクロロエタン、四塩化炭素等の低級ハロゲン化炭化水素、ベンゼン、クロルベンゼン等の芳香族炭化水素、ジエチルエーテル、ジメチルエーテル等のジ低級アルキルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等の環状エーテル、1,2-ジメトキシエタン、1,2-ジエトキシエタン、1,2-ジブトキシエタン、1,2-ジベンジルオキシエタン等の低級ジアルコキシエタン、ジメチルホルムアミド等の脂肪族アミド等が挙げられる。本発明において、第1-1の反応で使用する溶媒は、水とテトラヒドロフランの混合溶媒が好ましい。

【0029】

第1-1の反応の反応条件は反応温度が40℃以下、好ましくは-20~30℃で、反応時間は5時間以上、好ましくは10~30時間で、ジオキサゾリン化合物の開環反応を行う。

【0030】

ステップ(1)では、前記第1-1の反応に引き続き、第1-2の反応を行い前記ジオキサゾリン化合物の開環反応で得られた化合物と無水酢酸とを溶媒中で反応させる。

【0031】

無水酢酸の添加量は、前記構造式(2)のジオキサゾリン化合物に対して2~50倍モル、好ましくは30~40倍モルになるように添加することが望ましい。また、第1-2の反応で使用する溶媒は、低級ハロゲン化炭化水素、芳香族炭化水素、ジ低級アルキルエーテル、環状エーテル、低級ジアルコキシエタン、脂肪族アミド等が挙げられ、これらの中から選ばれる1種又は2種以上の混合溶媒として用いられる。具体的には例えばクロロホルム、ジクロロメタン、ジクロロエタン、四塩化炭素等の低級ハロゲン化炭化水素、ベンゼン、クロルベンゼン等の芳香族炭化水素、ジエチルエーテル、ジメチルエーテル等

10

20

30

40

50

のジ低級アルキルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサソンの環状エーテル、1,2-ジメトキシエタン、1,2-ジエトキシエタン、1,2-ジブトキシエタン、1,2-ジベンジルオキシエタン等の低級ジアルコキシエタン、ジメチルホルムアミド等の脂肪族アミド等が挙げられ、これらの溶媒は1種又は2種以上で用いられる。また、かかる反応において、塩基の存在下に反応を行うことにより、反応効率を高めることができる。使用できる塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、水酸化カルシウム、炭酸カルシウム、水酸化バリウム、アンモニア等の無機塩基類、トリメチルアミン、N,N-ジメチルシクロヘキシルアミン、N,N-ジエチルシクロヘキシルアミン、N,N-ジメチルベンジルアミン、N,N'-ジメチルピペラジン、N,N-ジメチルアニリン、N,N-ジエチルアニリン、N,N-,N',N'-テトラメチル-1,3-プロパンジアミン、ピリジン、-ピコリン、-ピコリン、-ピコリン、4-エチルモルホリン、トリエチレンジアミン、1,3-ジアザビシクロ[5,4,0]ウンデセン、1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]-7-ウンデセン、N-エチルピペリジン、キノリン、イソキノリン、N,N-ジメチルピペラジン、N,N-ジエチルピペラジン、キナルジン、2-エチルピリジン、4-エチルピリジン、3,5-ルチジン、2,6-ルチジン、4-メチルモルホリン、2,4,6-コリジン等の有機塩基類、ビリジル基やジメチルアミノベンジル基を有するイオン交換樹脂等が挙げられ、これらの塩基の中、特にピリジンが好ましい。塩基の添加量は、前記構造式(2)のジオキサゾリン化合物に対して10~100倍モル、好ましくは35~65倍モルになるように添加することが望ましい。

10

20

【0032】

第1-2の反応の反応条件は反応温度が-10~50、好ましくは10~35で、反応時間は5時間以上、好ましくは10~30時間である。

【0033】

反応終了後、反応溶液から溶媒を除去して目的物を回収し、エステルアミド類化合物(構造式(3))を得る。

【0034】

本発明では前記ステップ(1)で得られたエステルアミド類化合物を用いて、ステップ(2A)又は(2B)を行うことにより目的とする構造式(1a)又は(1b)のC₂-対称の面性キラリティーだけをもつルテノセンビスホスフィン配位子を製造することができる。

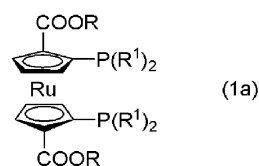
30

【0035】

ステップ(2A)では、ステップ(1)で得られたエステルアミド類化合物(構造式(3))と、一般式; R-OM(但し、Rは前記と同義。Mはアルカリ金属原子を示す。)で表されるアルコラートとを溶媒中で反応させ、下記構造式(1a)で表されるC₂-対称の面性キラリティーだけをもつルテノセンビスホスフィン配位子を得る。

【0036】

【化8】



40

(但し、R、R¹は前記と同義。)

【0037】

ステップ(2A)で使用するアルコラートは、一般式; R-OMで示され、式中のRは、前記構造式(1a)の式中のRに相当する基であり、具体的には、前述したとおり、Rはメチル基又はエチル基を示す。また、式中のMはナトリウム、カリウム等のアルカリ金属原子を示す。

50

【0038】

アルコールの添加量は、ステップ(1)で得られたエステルアミド類化合物(構造式(3))に対して10~100倍モル、好ましくは30~50倍モルである。

【0039】

また、使用できる溶媒としては、例えば低級ハロゲン化炭化水素、芳香族炭化水素、ジ低級アルキルエーテル、環状エーテル、低級ジアルコキシエタン、脂肪族アミド等が挙げられ、これらの中から選ばれる1種又は2種以上の混合溶媒として用いられる。具体的には例えばクロロホルム、ジクロロメタン、ジクロロエタン、四塩化炭素等の低級ハロゲン化炭化水素、ベンゼン、クロルベンゼン等の芳香族炭化水素、ジエチルエーテル、ジメチルエーテル等のジ低級アルキルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等の環状エーテル、1,2-ジメトキシエタン、1,2-ジエトキシエタン、1,2-ジブトキシエタン、1,2-ジベンジルオキシエタン等の低級ジアルコキシエタン、ジメチルホルムアミド等の脂肪族アミド等が挙げられ、これらの溶媒は1種又は2種以上で用いられる。

10

【0040】

反応条件は、反応温度が $-10 \sim 100$ 、好ましくは $5 \sim 30$ であり、反応時間は5時間以上、好ましくは12~24時間である。

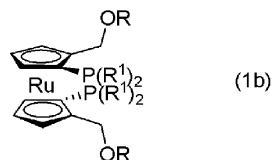
【0041】

ステップ(2B)では、前記ステップ(1)で得られたエステルアミド類化合物(構造式(3))と強塩基とを反応させ、得られた生成物と一般式 R_2SO_4 (但し、Rは前記と同義。)で表されるアルキル化剤とを塩基の存在下に反応し、下記構造式(1b)で表される C_2 -対称の面性キラリティーだけをもつルテノセンビスホスフィン配位子を得る。

20

【0042】

【化9】



(1b)

(但し、R、R¹は前記と同義。)

30

【0043】

ステップ(2B)では、まず、前記ステップ(1)で得られたエステルアミド類化合物(構造式(3))と、強塩基とを溶媒中で反応させる。使用する強塩基としては、例えば金属ナトリウム、金属カリウム、アルキル化リチウム、テトラヒドロリチウムアルミニウム等が挙げられ、これらの中、テトラヒドロリチウムアルミニウムが特に好ましい。強塩基の添加量は、前記ステップ(1)で得られたエステルアミド類化合物(構造式(3))に対して1~20倍モル、好ましくは3~10倍モルである。使用する溶媒としては、例えば低級ハロゲン化炭化水素、芳香族炭化水素、ジ低級アルキルエーテル、環状エーテル、低級ジアルコキシエタン、脂肪族アミド等が挙げられ、これらの中から選ばれる1種又は2種以上の混合溶媒として用いられる。具体的には例えばクロロホルム、ジクロロメタン、ジクロロエタン、四塩化炭素等の低級ハロゲン化炭化水素、ベンゼン、クロルベンゼン等の芳香族炭化水素、ジエチルエーテル、ジメチルエーテル等のジ低級アルキルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等の環状エーテル、1,2-ジメトキシエタン、1,2-ジエトキシエタン、1,2-ジブトキシエタン、1,2-ジベンジルオキシエタン等の低級ジアルコキシエタン、ジメチルホルムアミド等の脂肪族アミド等が挙げられ、これらの溶媒は1種又は2種以上で用いられる。

40

【0044】

反応条件は反応温度が $-10 \sim 100$ 、好ましくは $5 \sim 30$ であり、反応時間は1時間以上、好ましくは1~8時間である。

50

【0045】

次いで、ステップ(2B)では前記で得られた生成物(以下、「生成物(2b₁)」と呼ぶ)とアルキル化剤とを溶媒中で反応させる。

【0046】

使用するアルキル化剤は、一般式； R_2SO_4 (但し、Rは前記と同義。)で表されるアルキル硫酸エステルを使用することができ、式中のRは、前記構造式(1b)の式中のRに相当する基であり、具体的には、前述したとおり、Rはメチル基又はエチル基を示す。

【0047】

アルキル化剤の添加量は前記生成物(2b₁)に対して1~6倍モル、好ましくは2~4倍モルである。

10

【0048】

前記塩基は、例えば水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、水酸化カルシウム、炭酸カルシウム、水酸化バリウム、アンモニア等の無機塩基類、トリメチルアミン、N,N-ジメチルシクロヘキシルアミン、N,N-ジエチルシクロヘキシルアミン、N,N-ジメチルベンジルアミン、N,N'-ジメチルピペラジン、N,N-ジメチルアニリン、N,N-ジエチルアニリン、N,N-,N',N'-テトラメチル-1,3-プロパンジアミン、ピリジン、
-ピコリン、
-ピコリン、
-ピコリン、4-エチルモルホリン、トリエチレンジアミン、1,3-ジアザビシクロ[5,4,0]ウンデセン、1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]-7-ウンデセン、N-エチルピペリジン、キノリン、イソキノリン、N,N-ジメチルピペラジン、N,N-ジエチルピペラジン、キナルジン、2-エチルピリジン、4-エチルピリジン、3,5-ルチジン、2,6-ルチジン、4-メチルモルホリン、2,4,6-コリジン等の有機塩基類、ピリジル基やジメチルアミノベンジル基を有するイオン交換樹脂等が挙げられ、これらの塩基の中、特に水酸化ナトリウムが好ましい。塩基の使用量は前記生成物(2b₁)に対して1~10倍モル、好ましくは5~8倍モルである。

20

【0049】

使用できる溶媒は、生成物に対して不活性溶媒が用いられ、例えば、N-メチル-2-ピロリジノン、プロピレンカーボネート、エチレンカーボネート、ブチレンカーボネート、ジメチルカーボネート、ジエチルカーボネート、
-ブチロラクトン、1,2-ジメトキシエタン、テトラヒドロキシフラン、2-メチルテトラヒドロフラン、ジメチルスルホキシド、1,3-ジオキサラン、ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジオキサラン、アセトニトリル、ニトロメタン、蟻酸メチル、酢酸メチル、リン酸トリエステル、トリメトキシメタン、ジオキサラン誘導体、スルホラン、3-メチル-2-オキサゾリジノン、プロピレンカーボネート誘導体、テトラヒドロフラン誘導体、ジエチルエーテル、1,3-プロパンサルトン、プロピオン酸メチル、プロピオン酸エチル等の非プロトン性有機溶媒の1種または2種以上を混合した溶媒が挙げられる。

30

【0050】

反応条件は反応温度が-10~100、好ましくは20~50であり、反応時間は5時間以上、好ましくは8~48時間である。

40

【0051】

前記ステップ(2A)又は(2B)において、反応終了後、必要により精製を行って構造式(1a)又は(1b)で表されるC₂-対称の面性キラリティーだけをもつルテノセンビスホスフィン配位子を得る。

【0052】

以下、本発明を実施例により説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。以下の実施例1ないし4のうち、実施例1及び2は、参考例である。

[実施例1]

50

【0053】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 7.34 - 7.14 (m, 20H, ArH), 6.59 - 6.58 (brs, 2H, NH), 5.39 (brs, 2H, RCH), 4.83 (brs, 2H, RCH), 4.39 - 4.34 (dd, $J = 4\text{ Hz}$, 15.6, 2H, OCH), 4.05 - 4.01 (dd, $J = 3.6\text{ Hz}$, 11.2H, OCH), 3.90 (m, 2H, NCH), 3.82 (brs, 2H, FCH), 2.18 - 2.17 (m, 2H, Me_2CH), 2.16 (s, 6H, COCH_3), 1.02 - 1.00 (d, $J = 8.8\text{ Hz}$, 6H, CH_3), 0.99 - 0.97 (d, $J = 8.8\text{ Hz}$, 6H, CH_3)。

10

【0054】

2. (S) - (S) - 1, 1' - ビス(ジフェニルフォスフィン) - 2, 2' - ビス(メトキシカルボニル)ルテノセン(1)の調製

アミドエステル(0.30g、0.32mmol)をテトラヒドロフラン(8mL)に溶解させた後、室温においてその中にナトリウム(0.3g、40equiv.)とメタノール(10mL)によるメトキシドナトリウム溶液を加え、室温において攪拌して1夜置く。25%(v/v)酢酸のメタノール溶液でpHを中性に調整して、溶剤を蒸発除去し、ジクロロメタン(20mL)に溶解させ、水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶剤を蒸発除去して、残留物についてカラムクロマトグラフィーを行い(酢酸エチル/石油エーテル=1:6)、薄い緑色の固体0.17gを得、 $y = 71.5\%$ である。

20

【0055】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 7.34 - 7.17 (m, 20H, ArH), 5.42 - 5.41 (brs, 2H, FCH), 4.70 - 4.67 (t, $J = 5.2\text{ Hz}$, 2H, FcH), 3.87 (brs, 2H, FcH), 3.70 (s, 6H, OCH_3)。

【0056】

〔実施例2〕

1. アミドエステル(3)の調製

(S) - (S) - 1, 1' - ビス(ジフェニルフォスフィン) - 2, 2' - ビス((S) - 4 - イソプロピルオキサゾリン)ルテノセン(1.65g、2mmol)をテトラヒドロフラン(40mL)に溶解させた後、順次水(2mL)、トリフルオロ酢酸(3.8mL、49.4mmol)、無水硫酸ナトリウム Na_2SO_4 (18.8g)を加え、懸濁液を室温において攪拌して1夜置き、濾過して、溶剤を蒸発除去し、残留物をジクロロメタン(40mL)に溶解させた後、順次ピリジン(7.2mL、89mmol)、酸無水物(12.0mL、76.4mmol)を加え、室温において攪拌して1夜置き、混合物をジクロロメタン(80mL)で希釈し、それぞれ希塩酸(10%)、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶剤を蒸発除去して、残留物についてカラムクロマトグラフィーを行い(酢酸エチル)、目標生成物1.56gを得、 $y = 82.8\%$ である。

30

40

【0057】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 7.34 - 7.14 (m, 20H, ArH), 6.59 - 6.58 (brs, 2H, NH), 5.39 (brs, 2H, RCH), 4.83 (brs, 2H, RCH), 4.39 - 4.34 (dd, $J = 4\text{ Hz}$, 15.6, 2H, OCH), 4.05 - 4.01 (dd, $J = 3.6\text{ Hz}$, 11.2H, OCH), 3.90 (m, 2H, NCH), 3.82 (brs, 2H, FCH), 2.18 - 2.17 (m, 2H, Me_2CH), 2.16 (s, 6H, COCH_3), 1.02 - 1.00 (d, $J = 8.8\text{ Hz}$, 6H, CH_3), 0.99 - 0.97 (d, $J = 8.8\text{ Hz}$, 6H, CH_3)。

【0058】

50

2. (S) - (S) - 1, 1' - ビス(ジフェニルフォスフィン) - 2, 2' - ビス(オキソエチルカルボニル)ルテノセン(1)の調製

アミドエステル(0.335 g、0.36 mmol)をテトラヒドロフラン(20 mL)に溶解させた後、室温においてその中にナトリウム(0.6 g、70 equiv.)とエタノール(40 mL)によるナトリウムエトキシド溶液を加え、室温において攪拌して1夜置く。25% (v/v) 酢酸のメタノール溶液でpHを中性に調整して、溶剤を蒸発除去し、ジクロロメタン(20 mL)に溶解させ、水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶剤を蒸発除去して、残留物についてカラムクロマトグラフィーを行い(酢酸エチル/石油エーテル = 1 : 6)、薄い緑色の固体0.19 gを得、y = 73.7%である。

10

【0059】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 7.30 - 7.16 (m, 20H, ArH), 5.42 - 5.41 (brs, 2H, FcH), 4.78 - 4.79 (t, J = 2.4 Hz, 2H, FcH), 4.24 - 4.08 (m, 4H, OCH_2), 3.84 - 3.83 (brs, 2H, FcH), 1.13 - 1.10 (s, 6H, CH_3).

【0060】

〔実施例3〕

1. アミドエステル(3)の調製

(S) - (S) - 1, 1' - ビス(ジフェニルフォスフィン) - 2, 2' - ビス((S) - 4 - イソプロピルオキサゾリン)ルテノセン(1.65 g、2 mmol)をテトラヒドロフラン(40 mL)に溶解させた後、順次水(2 mL)、トリフルオロ酢酸(3.8 mL、49.4 mmol)、無水硫酸ナトリウム Na_2SO_4 (18.8 g)を加え、懸濁液を室温において攪拌して1夜置き、濾過して、溶剤を蒸発除去し、残留物をジクロロメタン(40 mL)に溶解させた後、順次ピリジン(7.2 mL、89 mmol)、酸無水物(12.0 mL、76.4 mmol)を加え、室温において攪拌して1夜置き、混合物をジクロロメタン(80 mL)で希釈し、それぞれ希塩酸(10%)、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶剤を蒸発除去して、残留物についてカラムクロマトグラフィーを行い(酢酸エチル)、目標生成物1.56 gを得、y = 82.8%である。

20

【0061】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 7.34 - 7.14 (m, 20H, ArH), 6.59 - 6.58 (brs, 2H, NH), 5.39 (brs, 2H, RCH), 4.83 (brs, 2H, RCH), 4.39 - 4.34 (dd, J = 4 Hz, 15.6, 2H, OCH), 4.05 - 4.01 (dd, J = 3.6 Hz, 11.2 Hz, OCH), 3.90 (m, 2H, NCH), 3.82 (brs, 2H, FcH), 2.18 - 2.17 (m, 2H, Me_2CH), 2.16 (s, 6H, COCH_3), 1.02 - 1.00 (d, J = 8.8 Hz, 6H, CH_3), 0.99 - 0.97 (d, J = 8.8 Hz, 6H, CH_3).

30

【0062】

2. (S) - (S) - 1, 1' - ビス(ジフェニルフォスフィン) - 2, 2' - ジメチロールルテノセン(1)の調製

テトラヒドロフラン(8 mL)とテトラヒドロリチウムアルミニウム(46 mg、6 equiv.)を含む懸濁液にアミドエステル(188 g、0.2 mmol)のテトラヒドロフラン(2 mL)溶液を加え、室温において2~3 h攪拌し、氷水浴において丁寧に飽和硫酸ナトリウムを加えた後、3倍の体積の酢酸エチルで希釈し、順次10%の塩酸溶液、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、蒸発乾燥後の残留物についてカラムクロマトグラフィーを行い(酢酸エチル/石油エーテル = 1 : 4)、生成物のグリコール110 mgを得、y = 89.5%である。

40

【0063】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 7.43 - 7.22 (m, 20H, Ar

50

- H), 4.96 (b, 2H, R c H), 4.48 (d, J = 12.8 Hz, 2H, - OCH₂), 4.23 (b, 2H, R c H), 4.05 (d, J = 12.8 Hz, - OCH₂), 3.92 (b, 2H, R c H), 3.34 (b, 2H, - OH)。

【0064】

3. (S) - (S) - 1, 1' - ビス(ジフェニルフォスフィン) - 2, 2' - ビス(メトキシメチル)ルテノセン(1)の調製

グリコール(14 mg、0.022 mmol)をDMF(5 mL)に溶解させ、水酸化ナトリウム(5 mg、6 equiv.)とMe₂SO₄(8.4 μL)を加え、20~50において8 h 反応させ、反応液をジクロロメタンで希釈し、それぞれ水、飽和食塩水で洗淨し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶剤を蒸発除去して、残留物についてカラムクロマトグラフィーを行い(酢酸エチル/石油エーテル = 1 : 8)、目標化合物12.4 mgを得、y = 82.0%である。

10

【0065】

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): 7.34 - 7.22 (m, 20H, Ar - H), 4.83 (b, 2H, R c H), 4.33 - 4.29 (dd, J = 2.8, 11.2 Hz, 2H, - OCH₂), 4.25 (b, 2H, R c H), 4.05 (d, J = 11.2 Hz, - OCH₂), 3.83 (b, 2H, R c H), 3.17 (s, 6H, - OCH₃)。

【0066】

〔実施例4〕

20

1. アミドエステル(3)の調製

(S) - (S) - 1, 1' - ビス(ジフェニルフォスフィン) - 2, 2' - ビス((S) - 4 - イソプロピルオキサゾリン)ルテノセン(1.65 g、2 mmol)をテトラヒドロフラン(40 mL)に溶解させた後、順次水(2 mL)、トリフルオロ酢酸(3.8 mL、49.4 mmol)、無水硫酸ナトリウムNa₂SO₄(18.8 g)を加え、懸濁液を室温において攪拌して1夜置き、濾過して、溶剤を蒸発除去し、残留物をジクロロメタン(40 mL)に溶解させた後、順次ピリジン(7.2 mL、89 mmol)、酸無水物(12.0 mL、76.4 mmol)を加え、室温において攪拌して1夜置き、混合物をジクロロメタン(80 mL)で希釈し、それぞれ希塩酸(10%)、水、飽和食塩水で洗淨し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶剤を蒸発除去して、残留物についてカラムクロマトグラフィーを行い(酢酸エチル)、目標生成物1.56 gを得、y = 82.8%である。

30

【0067】

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): 7.34 - 7.14 (m, 20H, Ar H), 6.59 - 6.58 (br s, 2H, NH), 5.39 (br s, 2H, R c H), 4.83 (br s, 2H, R c H), 4.39 - 4.34 (dd, J = 4 Hz, 15.6, 2H, OCH), 4.05 - 4.01 (dd, J = 3.6 Hz, 11.2 Hz, OCH), 3.90 (m, 2H, NCH), 3.82 (br s, 2H, FCH), 2.18 - 2.17 (m, 2H, Me₂CH), 2.16 (s, 6H, COCH₃), 1.02 - 1.00 (d, J = 8.8 Hz, 6H, CH₃), 0.99 - 0.97 (d, J = 8.8 Hz, 6H, CH₃)。

40

【0068】

2. (S) - (S) - 1, 1' - ビス(ジフェニルフォスフィン) - 2, 2' - ジメチロールルテノセン(1)の調製

テトラヒドロフラン(8 mL)とテトラヒドロリチウムアルミニウム(46 mg、6 equiv.)を含む懸濁液にアミドエステル(188 g、0.2 mmol)のテトラヒドロフラン(2 mL)溶液を加え、室温において2~3 h 攪拌し、氷水浴において丁寧に飽和硫酸ナトリウムを加えた後、3倍の体積の酢酸エチルで希釈し、順次10%の塩酸溶液、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で洗淨し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、蒸発乾燥後の残留物についてカラムクロマトグラフィーを行い(酢酸エチル/石油エーテル = 1 : 4)

50

、生成物のグリコール 110 mg を得、 $y = 89.5\%$ である。

【0069】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 7.43 - 7.22 (m, 20H, Ar-H), 4.96 (b, 2H, R c H), 4.48 (d, $J = 12.8$ Hz, 2H, -OCH₂), 4.23 (b, 2H, R c H), 4.05 (d, $J = 12.8$ Hz, -OCH₂), 3.92 (b, 2H, R c H), 3.34 (b, 2H, -OH)。

【0070】

3-(S)-(S)-1,1'-ビス(ジフェニルフォスフィン)-2,2'-ビス(オキシエチルメチル)ルテノセン(1)の調製

グリコール(33 mg、0.05 mmol)をDMSO(10 mL)に溶解させ、水酸化ナトリウム(12 mg、6 equiv.)とEt₂SO₄(14.2 μL, 3 equiv.)を加え、20~50 °Cにおいて8 h 反応させ、反応液をジクロロメタンで希釈し、それぞれ水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶剤を蒸発除去して、残留物についてカラムクロマトグラフィーを行い(酢酸エチル/石油エーテル = 1:8)、目標化合物 27.9 mg を得、 $y = 78\%$ である。

10

【0071】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 7.51 - 7.19 (m, 20H, Ar-H), 4.83 (b, 2H, R c H), 4.35 - 4.32 (dd, $J = 11.6, 2$ Hz, 2H, R c CH₂), 4.26 (b, 2H, R c H), 4.10 (d, $J = 11.6$ Hz, 2H, R c H), 3.82 (b, 2H, R c H), 3.40 - 3.24 (m, 4H, OCH₂), 0.89 (t, $J = 6.8$ Hz, 6H, -CH₃)。

20

フロントページの続き

- (72)発明者 劉 徳竜
中華人民共和国上海市閔行区東川路800号 上海交通大学内
- (72)発明者 羅 麗
中華人民共和国上海市閔行区東川路800号 上海交通大学内
- (72)発明者 華 更紅
中華人民共和国上海市閔行区東川路800号 上海交通大学内
- (72)発明者 商 健
中華人民共和国上海市閔行区東川路800号 上海交通大学内

審査官 松澤 優子

- (56)参考文献 特表平10-509968(JP,A)
特開2005-139073(JP,A)
特開2001-039938(JP,A)
特開2010-024171(JP,A)
特開平07-223984(JP,A)
Tetrahedron Letters, 1996年, Vol.37, No.44, p.7995-7998

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
- C07F 17/02
 - C07B 53/00
 - C07F 9/50
 - C07F 15/00
 - CA/REGISTRY(STN)