



**República Federativa do Brasil**  
Ministério da Indústria, Comércio Exterior  
e Serviços  
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

**(11) PI 0716080-1 B1**

**(22) Data do Depósito: 03/09/2007**

**(45) Data de Concessão: 05/12/2017**



---

**(54) Título:** PROCESSO PARA PRODUÇÃO DE ÁCIDOS (AMINOFOSFINIL) BUTANÓICOS OTICAMENTE ATIVOS

**(51) Int.Cl.:** C07F 9/30; C07F 9/32; C07B 53/00; B01J 31/28

**(52) CPC:** C07F 9/301, C07F 9/3211, C07B 53/00, B01J 31/28

**(30) Prioridade Unionista:** 04/09/2006 JP 2006-238753

**(73) Titular(es):** MEIJI SEIKA PHARMA CO., LTD.

**(72) Inventor(es):** MINOWA, NOBUTO; NAKANISHI, NOZUMU; MITOMI, MASAOKI; NARA, HIDEKI; YOKOZAWA, TOHRU

**"PROCESSO PARA PRODUÇÃO DE ÁCIDOS (AMINOFOSFINIL)BUTANÓICOS  
OTICAMENTE ATIVOS"**

Campo da Invenção

A presente invenção se refere a um processo para  
5 produção de ácidos (aminofosfinil)butanóicos, os quais são  
importantes intermediários na produção de um composto de  
utilidade em um herbicida, tal como, o ácido L-2-amino-4-  
(hidroximetilfosfinil)butanóico (daqui em diante abreviado  
por L-AHBP).

10 Antecedentes da Técnica

O ácido DL-2-amino-4-(hidroximetilfosfinil)-  
butanóico (daqui em diante abreviado por DL-AHBP) é um  
composto conhecido que apresenta uma atividade herbicida,  
sendo usado como um efetivo herbicida e que apresenta um  
15 amplo espectro (Pedido de Patente Japonês publicado, JP-A  
No. Sho52-139727). No entanto, a atividade herbicida do  
composto DL-AHPB é de cerca da metade daquela do composto  
L-AHPB, isso deixando claro que a substância principal da  
atividade herbicida é o composto L-AHPB (documentos JP-A  
20 No. Sho55-000025 e JP-A No. Sho59-219297). Diante disso, o  
desenvolvimento de um processo para produção de L-AHPB, de  
forma seletiva e efetiva, tem sido intensamente desejado.

Convencionalmente, no que diz respeito a  
processos para produção de L-AHPB, os processos do tipo (a)  
25 usando um microorganismo e uma enzima, e (b) usando um  
método de síntese assimétrica, são conhecidos.

Como exemplos dos processos de (a), são  
divulgados um processo para produção de L-AHPB a partir de

ácido 4-(hidroximetilfosfinil)-2-oxobutanóico, através do uso de uma enzima de transaminação (Publicação Nacional do Pedido de Patente Japonês No. 2003-528572) e um processo para produção de L-AHPB a partir de N-acetil-DL-AHPB, 5 mediante uso de decomposição de racemato enzimático (Publicação Nacional do Pedido de Patente Japonês No. 2003-505031). Entretanto, existem problemas em ambos os processos, por exemplo, havendo a necessidade de realização de uma reação sob uma baixa concentração de substrato, 10 realização de etapas de pós-tratamento e purificação complicadas, uso obrigatório de um aminoácido opticamente ativo bastante dispendioso em mol equivalente ou mais na reação de transaminação, etc.

Quanto a exemplos de síntese assimétrica de (b), 15 são divulgados um processo para sintetização de L-AHPB por meio de alquilação de (R)-3-isopropil-2,5-di-alcóxi-3,6-diidropirazina (documento JP-A No. Sho62-132891 e Tetrahedron Lett., 1255 (1987)) e um método de conversão de L-vinilglicina, de modo estéreo-específico, em L-AHPB 20 (Tetrahedron, 8263 (1992)). Entretanto, é necessário se utilizar um dispendioso aminoácido opticamente ativo, tal como, D-valina e L-vinilglicina como matéria-prima de partida e existem problemas no que concerne à provisão de matérias-primas de baixo custo e em grandes quantidades. 25 Além disso, é divulgado um exemplo de síntese assimétrica, incluindo um processo para produção de L-AHPB através de uma reação de hidrogenação assimétrica de ácido 2-acetilamino-4-(hidroximetilfosfinil)-2-butenóico (documento

JP-A No. Sho62-226993 e J. Org. Chem., 56, 1783 (1991)).  
Nesse processo, a reação de hidrogenação assimétrica é  
executada usando um catalisador de ródio, o qual apresenta  
um composto de difenilfosfina ativo como ligando. No  
5 entanto, o catalisador de ródio é bastante caro e a  
eficiência catalítica não é alta.

Por outro lado, a reação de hidrogenação  
assimétrica usando um catalisador de ródio, a partir de  
desidroaminoácido para aminoácido, em geral, já é bem  
10 conhecida (Chem. Rev., 103, 3029-3070 (2003)). Entretanto,  
muitas das reações constituem uma reação de redução  
assimétrica para desidroaminoácidos tendo um grupo alquila  
e um grupo arila numa cadeia lateral e existem poucos  
exemplos de uma reação usando desidroaminoácidos tendo um  
15 substituinte com alta polaridade na cadeia lateral.

#### Divulgação da Invenção

Problemas a serem Solucionados pela Invenção

O objetivo da presente invenção é proporcionar um  
processo para a produção de um ácido (aminofosfinil)-  
20 butanóico opticamente ativo, o qual é importante como um  
intermediário de um composto que é de utilidade em um  
herbicida, tal como, L-AHPB, com satisfatória eficiência e  
alta seletividade enantiomérica, utilizando uma reação  
catalítica de síntese assimétrica.

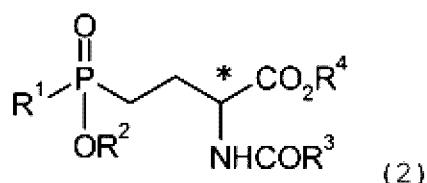
#### 25 Meios para Solucionar os Problemas

Os presentes inventores realizaram uma pesquisa  
de um catalisador assimétrico em uma reação de hidrogenação  
assimétrica de ácido 2-acilamino-4-(hidroximetilfosfinil)-

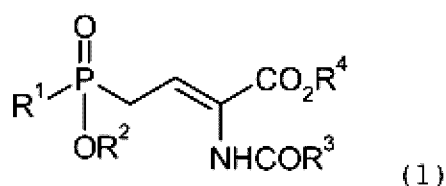
2-butenóico. Como resultado da pesquisa, os presentes inventores descobriram que o ácido L-2-acetilamino-4-(hidroximetilfosfinil)butanóico, que é um importante intermediário de L-AHPB, pode ser obtido com satisfatória  
 5 eficiência e alto rendimento assimétrico quando é usado um complexo de rutênio-fosfina opticamente ativo, e completada a presente invenção.

A presente invenção consiste de:

(1) Um processo para produção de ácidos  
 10 (aminofosfinil)butanóicos opticamente ativos, representados pela fórmula (2):

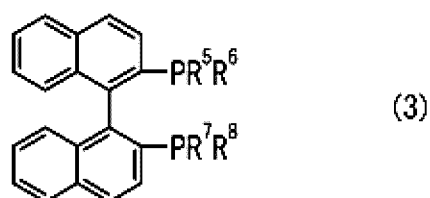


(onde, na fórmula (2), R<sup>1</sup> representa um grupo alquila tendo  
 15 1 a 4 átomos de carbono, R<sup>2</sup> representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquila tendo 1 a 4 átomos de carbono, R<sup>3</sup> representa um grupo alquila tendo 1 a 4 átomos de carbono, um grupo alcóxi tendo 1 a 4 átomos de carbono, um grupo arila, um grupo arilóxi, ou um grupo benzilóxi, e  
 20 R<sup>4</sup> representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquila tendo 1 a 4 átomos de carbono, e \* representa um átomo de carbono assimétrico), em que um composto representado pela fórmula (1):

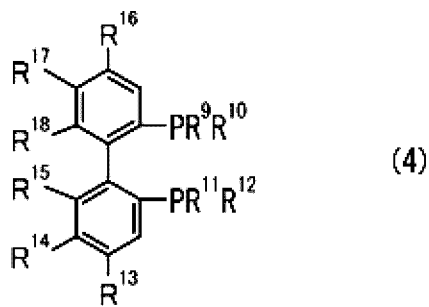


(na fórmula (1),  $R^1$  representa um grupo alquila tendo 1 a 4 átomos de carbono,  $R^2$  representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquila tendo 1 a 4 átomos de carbono,  $R^3$  representa um grupo alquila tendo 1 a 4 átomos de carbono, um grupo alcóxi tendo 1 a 4 átomos de carbono, um grupo arila, um grupo arilóxi, ou um grupo benzilóxi, e  $R^4$  representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquila tendo 1 a 4 átomos de carbono) é assimetricamente hidrogenado na presença de um complexo de rutênio-fosfina oticamente ativo.

(2) O processo de acordo com o item (1) acima, em que um composto de fosfina oticamente ativo, que constitui o complexo de rutênio-fosfina oticamente ativo, é uma substância de fosfina oticamente ativa, representada pela fórmula (3):



(onde, na fórmula (3), cada um de  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ , e  $R^8$ , independentemente, representa um grupo fenila, o qual pode ser substituído por um substituinte selecionado do grupo que consiste de um átomo de halogênio, um grupo alquila inferior, um grupo alcóxi inferior, um grupo ciclopentila ou um grupo cicloexila) ou pela fórmula (4):



(na fórmula (4), cada um de  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ , e  $R^{12}$ , independentemente, representa um grupo fenila, o qual pode ser substituído por um substituinte selecionado do grupo

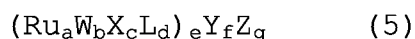
5 que consiste de um átomo de halogênio, um grupo alquila inferior, um grupo alcóxi inferior, um grupo ciclopentila ou um grupo cicloexila;  $R^{13}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{16}$ , e  $R^{17}$ , independentemente, representam um átomo de hidrogênio, um grupo alquila, um grupo alcóxi, um grupo acilóxi, um átomo

10 de halogênio, um grupo haloalquila ou um grupo dialquilamino e  $R^{15}$  e  $R^{18}$  representam um grupo alquila, um grupo alcóxi, um grupo acilóxi, um átomo de halogênio, um grupo haloalquila ou um grupo dialquilamino; uma cadeia de metileno que pode apresentar um substituinte ou um grupo

15 (poli)metilenodióxi, que pode ter um substituinte que pode ser formado em dois de  $R^{13}$ ,  $R^{14}$ , e  $R^{15}$  e uma cadeia de metileno que pode ter um substituinte ou um grupo (poli)metilenodióxi, que pode ter um substituinte que pode ser formado em dois de  $R^{16}$ ,  $R^{17}$ , e  $R^{18}$ ; e, ainda, uma cadeia

20 de metileno que pode ter um substituinte ou um grupo (poli)metilenodióxi, que pode ter um substituinte que pode ser formado em  $R^{15}$  e  $R^{18}$ ).

(3) O processo de acordo com o item (2) acima, em que o complexo de rutênio-fosfina opticamente ativo é um complexo representado pela seguinte fórmula (5):



5 (na fórmula (5), L representa a substância de fosfina opticamente ativa representada pelas fórmulas (3) ou (4), como no item (2) acima; X representa cloro (Cl), bromo (Br), ou iodo (I); e ainda, as combinações de valores representados por a, b, c, d, e, f, e g e substâncias  
10 representadas por W, Y, e Z são quaisquer das combinações listadas em (i) a (vi)):

(i) a=2, b=0, c=4, d=2, e=1, f=1, g=0, e Y representa  $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$ ;

(ii) a=1, b=1, c=1, d=1, e=1, f=1, g=0, W representa  
15 benzeno, p-cimeno, ou mesitileno, e Y representa cloro (Cl), bromo (Br), ou iodo (I);

(iii) a=1, b=0, c=1, d=1, e=2, f=3, g=1, Y representa ( $\mu$ -Cl), ( $\mu$ -Br), ou ( $\mu$ -I), e Z representa  $(\text{CH}_3)_2\text{NH}_2$  ou  $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$ ;

20 (iv) a=1, b=2, c=0, d=1, e=1, f=0, g=0, e W representa  $\text{CH}_3\text{CO}_2$  ou  $\text{CF}_3\text{CO}_2$ ;

(v) a=1, b=1, c=1, d=2, e=1, f=0, g=0, W representa hidrogênio (H);

(vi) a=3, b=0, c=5, d=3, e=1, f=1, g=0, Y representa cloro  
25 (Cl), bromo (Br), ou iodo (I).

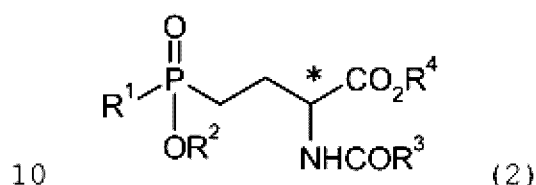
#### Efeito da Invenção

Com a utilização do processo de produção conforme a presente invenção, um ácido (aminofosfinil)butanóico

oticamente ativo, o qual é importante como intermediário de um composto que é de utilidade em um herbicida, tal como, o composto L-AHPB, pode ser produzido com satisfatória eficiência e alta pureza ótica.

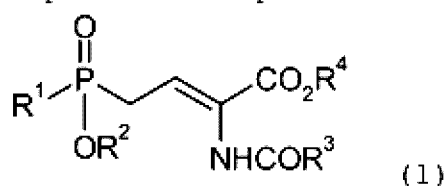
## 5 Melhor Modo de Realização da Invenção

A presente invenção se refere a um processo para produção de ácidos (aminofosfinil)butanóicos, representados pela fórmula (2):



(onde, na fórmula (2), R<sup>1</sup> representa um grupo alquila tendo 1 a 4 átomos de carbono, R<sup>2</sup> representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquila tendo 1 a 4 átomos de carbono, R<sup>3</sup> representa um grupo alquila tendo 1 a 4 átomos de carbono, um grupo alcóxi tendo 1 a 4 átomos de carbono, um grupo arila, um grupo arilóxi, ou um grupo benzilóxi, e R<sup>4</sup> representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquila tendo 1 a 4 átomos de carbono; e \* representa um átomo de carbono assimétrico). No processo de produção conforme a presente invenção, o ácido (aminofosfinil)butanóico oticamente ativo representado pela fórmula (2) acima, é obtido mediante hidrogenação assimétrica de um composto representado pela fórmula (1):

20



(na fórmula (1),  $R^1$  representa um grupo alquila tendo 1 a 4 átomos de carbono,  $R^2$  representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquila tendo 1 a 4 átomos de carbono,  $R^3$  representa um grupo alquila tendo 1 a 4 átomos de carbono, um grupo alcóxi tendo 1 a 4 átomos de carbono, um grupo arila, um grupo arilóxi, ou um grupo benzilóxi, e  $R^4$  representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquila tendo 1 a 4 átomos de carbono), na presença de um complexo de rutênio-fosfina opticamente ativo.

10 Os grupos representados por  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , e  $R^4$  no composto representado pela fórmula (1) usado na presente invenção e os ácidos (aminofosfinil)butanóicos opticamente ativos representados pela fórmula (2), produzidos pela presente invenção, são explicados em seguida.

15 Exemplos específicos de grupo alquila tendo 1 a 4 átomos de carbono em  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , e  $R^4$  incluem grupo metila, grupo etila, grupo n-propila, grupo isopropila, grupo n-butila, grupo 2-butila, grupo isobutila e grupo t-butila.

Exemplos específicos de grupo alcóxi tendo 1 a 4  
20 átomos de carbono em  $R^3$  incluem grupo metóxi, grupo etóxi, grupo n-propóxi, grupo isopropóxi, grupo n-butóxi, grupo 2-butóxi, grupo isobutóxi e grupo t-butóxi. Exemplos específicos de grupo arila em  $R^3$  incluem grupo fenila, grupo naftila e grupo antrila. Exemplos específicos de  
25 grupo arilóxi em  $R^3$  incluem grupo fenilóxi, grupo naftilóxi e grupo antrilóxi.

O composto representado pela fórmula (1) pode ser sintetizado, por exemplo, usando o método descrito no

documento de patente JP-A No. Sho62-226993 ou na publicação J. Org. Chem., 56, 1783 (1991).

Além disso, em um composto em que R<sup>1</sup> é um grupo metila, R<sup>2</sup> e R<sup>4</sup> são átomos de hidrogênio e R<sup>3</sup> é um grupo  
5 alquila tendo 1 a 4 átomos de carbono, prefere-se, entre os compostos representados pela fórmula (1), um grupo alcóxi tendo 1 a 4 átomos de carbono ou um grupo benzilóxi.

Exemplos específicos dos compostos representados pela fórmula (1) incluem os compostos apresentados a  
10 seguir:

- ácido 2-acetilamino-4-(hidroximetilfosfinil)-2-butenóico;
- ácido 2-acetilamino-4-(etóxi(metil)fosfinil)-2-butenóico;
- ácido 2-propionilamino-4-(hidroximetilfosfinil)-2-butenóico;
- 15 - ácido 2-benzoilamino-4-(hidroximetilfosfinil)-2-butenóico;
- ácido 2-t-butoxicarbonilamino-4-(hidroximetilfosfinil)-2-butenóico;
- ácido 2-benziloxicarbonilamino-4-(hidroximetilfosfinil)-  
20 2-butenóico;
- ácido 2-propionilamino-4-(metóxi(metil)fosfinil)-2-butenóico;
- ácido 2-benzoilamino-4-(metóxi(metil)fosfinil)-2-butenóico;
- 25 - ácido 2-benzoilamino-4-(etóxi(metil)fosfinil)-2-butenóico;
- ácido 2-t-butoxicarbonilamino-4-(metóxi(metil)fosfinil)-2-butenóico;

- éster metílico do ácido 2-acetilamino-4-(hidroximetilfosfinil)-2-butenóico;
- éster metílico do ácido 2-propionilamino-4-(hidroximetilfosfinil)-2-butenóico;
- 5 - éster metílico do ácido 2-benzoilamino-4-(hidroximetilfosfinil)-2-butenóico;
- éster metílico do ácido 2-t-butoxicarbonilamino-4-(hidroximetilfosfinil)-2-butenóico;
- éster metílico do ácido 2-benziloxicarbonilamino-4-10 (hidroximetilfosfinil)-2-butenóico;
- éster metílico do ácido 2-propionilamino-4-(metóxi(metil)fosfinil)-2-butenóico;
- éster metílico do ácido 2-benzoilamino-4-(metóxi(metil)fosfinil)-2-butenóico;
- 15 - éster metílico do ácido 2-t-butoxicarbonilamino-4-(metóxi(metil)fosfinil)-2-butenóico;
- éster etílico do ácido 2-acetilamino-4-(hidroximetilfosfinil)-2-butenóico;
- éster etílico do ácido 2-propionilamino-4-20 (hidroximetilfosfinil)-2-butenóico;
- éster etílico do ácido 2-benzoilamino-4-(hidroximetilfosfinil)-2-butenóico;
- éster etílico do ácido 2-t-butoxicarbonilamino-4-(hidroximetilfosfinil)-2-butenóico;
- 25 - éster etílico do ácido 2-benziloxicarbonilamino-4-(hidroximetilfosfinil)-2-butenóico;
- éster etílico do ácido 2-propionilamino-4-(metóxi(metil)fosfinil)-2-butenóico;

- éster etílico do ácido 2-benzoilamino-4-(metóxi(metil)fosfinil)-2-butenóico;
- éster etílico do ácido 2-t-butoxicarbonilamino-4-(metóxi(metil)fosfinil)-2-butenóico;
- 5 - éster metílico do ácido 2-benziloxicarbonilamino-4-(etóxi(metil)fosfinil)-2-butenóico;
- éster etílico do ácido 2-benziloxicarbonilamino-4-(etóxi(metil)fosfinil)-2-butenóico;
- éster metílico do ácido 2-t-butoxicarbonilamino-4-
- 10 (etóxi(metil)fosfinil)-2-butenóico;
- éster etílico do ácido 2-t-butoxicarbonilamino-4-(etóxi(metil)fosfinil)-2-butenóico;
- éster metílico do ácido 2-benzoilamino-4-(etóxi(metil)fosfinil)-2-butenóico;
- 15 - éster etílico do ácido 2-benzoilamino-4-(etóxi(metil)fosfinil)-2-butenóico;
- éster metílico do ácido 2-acetilamino-4-(etóxi(metil)fosfinil)-2-butenóico; e
- éster etílico do ácido 2-acetilamino-4-
- 20 (etóxi(metil)fosfinil)-2-butenóico.

O complexo de rutênio-fosfina opticamente ativo usado na presente invenção inclui um complexo obtido de um composto de rutênio, um composto de fosfina opticamente ativo e, se desejado, um composto coordenado orgânico

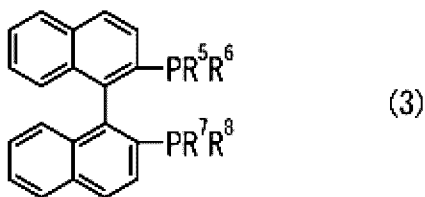
25 neutro ou um composto de amina.

O composto de rutênio acima descrito pode ser um composto de rutênio normalmente usado na técnica, sendo exemplificados halogenetos de rutênio, como, por exemplo,

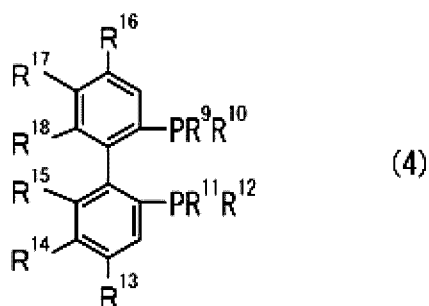
RuCl<sub>3</sub>, RuBr<sub>3</sub>, e RuI<sub>3</sub>, e seus hidratos e um complexo, tal como, [RuCl<sub>2</sub>(benzeno)]<sub>2</sub>, [RuBr<sub>2</sub>(benzeno)]<sub>2</sub>, [(RuI<sub>2</sub>(benzeno)]<sub>2</sub>, [(RuCl<sub>2</sub>(p-cimeno)]<sub>2</sub>, [(RuBr<sub>2</sub>(p-cimeno)]<sub>2</sub>, [(RuI<sub>2</sub>(p-cimeno)]<sub>2</sub>, [(RuCl<sub>2</sub>(cod)]<sub>n</sub>, [(RuBr<sub>2</sub>(cod)]<sub>n</sub> e  
 5 [(RuI<sub>2</sub>(cod)]<sub>n</sub>. (O termo acima descrito "cod" significa 1,5-ciclooctadieno. O mesmo se aplica daqui em diante).

O composto de fosfina oticamente ativo acima descrito pode ser um composto de fosfina oticamente ativo normalmente usado na técnica, tendo como exemplo um  
 10 composto de fosfina tendo propriedade de coordenação de bidentato e ainda, preferivelmente, um composto de fosfina oticamente ativo tendo assimetria axial.

Na presente invenção, o composto de fosfina oticamente ativo preferivelmente usado para se obter o  
 15 complexo de rutênio-fosfina oticamente ativo descrito acima, inclui uma substância oticamente ativa de fosfina representada pela fórmula (3):



20 (na fórmula (3), cada um de R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, e R<sup>8</sup>, independentemente, representa um grupo fenila, o qual pode ser substituído por um substituinte selecionado do grupo que consiste de átomo de halogênio, um grupo alquila inferior, um grupo alcóxi inferior, um grupo ciclopentila  
 25 ou um grupo cicloexila) e uma substância oticamente ativa de fosfina representada pela fórmula (4):



(na fórmula (4), cada um de  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ , e  $R^{12}$ , independentemente, representa um grupo fenila, o qual pode ser substituído por um substituinte selecionado do grupo

5 que consiste de átomo de halogênio, um grupo alquila inferior, um grupo alcóxi inferior, um grupo ciclopentila ou um grupo cicloexila;  $R^{13}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{16}$ , e  $R^{17}$ , independentemente, representam átomo de hidrogênio, um

10 grupo alquila, um grupo alcóxi, um grupo acilóxi, átomo de halogênio, um grupo haloalquila, ou um grupo dialquilamino e  $R^{15}$  e  $R^{18}$  representam um grupo alquila, um grupo alcóxi, um grupo acilóxi, átomo de halogênio, um grupo haloalquila, ou um grupo dialquilamino; uma cadeia de metileno que pode

15 apresentar um substituinte ou um grupo (poli)metilenodióxi, que pode ter um substituinte que pode ser formado em dois de  $R^{13}$ ,  $R^{14}$ , e  $R^{15}$  e uma cadeia de metileno que pode ter um substituinte ou um grupo (poli)metilenodióxi, que pode ter um substituinte que pode ser formado em dois de  $R^{13}$ ,  $R^{14}$ , e

20  $R^{15}$ ; e uma cadeia de metileno que pode ter um substituinte ou um grupo (poli)metilenodióxi, que pode ter um substituinte que pode ser formado em dois de  $R^{16}$ ,  $R^{17}$ , e  $R^{18}$ ; e ainda, uma cadeia de metileno que pode ter substituinte

ou um grupo (poli)metilenodióxido, que pode ter um substituinte que pode ser formado em R<sup>15</sup> e R<sup>18</sup>).

A seguir, cada substituinte nas fórmulas (3) e (4) é explicado.

5 Nas fórmulas (3) e (4), "um grupo fenila que pode ser substituído por um substituinte selecionado do grupo que consiste de átomo de halogênio, um grupo alquila inferior e um grupo alcóxi inferior", representado por R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, e R<sup>12</sup> é um grupo fenila ou um grupo  
10 fenila substituído por um substituinte, e o substituinte é um átomo de halogênio, um grupo alquila inferior ou um grupo alcóxi inferior. Um exemplo de grupo fenila substituído por um substituinte, inclui um grupo fenila em que um ou dois átomos de hidrogênio do grupo fenila são  
15 substituídos pelo substituinte acima descrito. No caso em que o substituinte acima descrito consiste de dois ou mais substituintes, eles podem ser idênticos ou diferentes.

Exemplos de átomo de halogênio como substituinte, incluem os átomos de flúor, cloro, bromo e iodo e,  
20 particularmente, o átomo de flúor é preferível. Exemplos do grupo alquila inferior acima descrito incluem um grupo alquila linear, ramificado ou cíclico, tendo 1 a 6 átomos de carbono, preferivelmente, 1 a 4 átomos de carbono. Exemplos do grupo alcóxi inferior acima descrito incluem um  
25 grupo alcóxi linear, ramificado ou cíclico, tendo 1 a 6 átomos de carbono, preferivelmente, 1 a 4 átomos de carbono.

Com relação ao grupo alquila inferior como substituinte no grupo fenila em  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ , e  $R^8$ , é exemplificado um grupo alquila tendo 1 a 6 átomos de carbono, que pode ser de cadeia linear ou ramificada, tal como, um grupo metila, grupo etila, grupo n-propila, grupo isopropila, grupo n-butila, grupo isobutila, grupo 2-butila e grupo terc-butila. Com relação ao grupo alcóxi inferior como substituinte, é exemplificado um grupo alcóxi tendo 1 a 6 átomos de carbono, podendo ser de cadeia linear ou ramificada, tal como, um grupo metóxi, grupo etóxi, grupo n-propóxi, grupo isopropóxi, grupo n-butóxi, grupo isobutóxi, grupo 2-butóxi e grupo t-butóxi. Com relação ao átomo de halogênio como substituinte, são exemplificados átomos de halogênio, tais como, átomo de cloro, átomo de bromo e átomo de flúor. Exemplos específicos do grupo representado por  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ , e  $R^8$  incluem grupo fenila, grupo p-tolila, grupo m-tolila, grupo 3,5-xilila, grupo p-t-butilfenila, grupo p-metoxifenila, grupo 4-metóxi-3,5-di(t-butil)fenila, grupo 4-metóxi-3,5-dimetilfenila, grupo p-clorofenila, grupo ciclopentila e grupo cicloexila.

Exemplos específicos do composto de fosfina opticamente ativo representado pela fórmula (3), incluem:

- 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftila (daqui em diante referido como binap);
- 25 - 2,2'-bis(di(p-tolil)fosfino)-1,1'-binaftila (daqui em diante referido como t-binap);
- 2,2'-bis(di(m-tolil)fosfino)-1,1'-binaftila;

- 2,2'-bis(di(3,5-xilil)fosfino)-1,1'-binaftila (daqui em diante referido como dm-binap);
- 2,2'-bis(di(p-t-butilfenil)fosfino)-1,1'-binaftila;
- 2,2'-bis(di(p-metoxifenil)fosfino)-1,1'-binaftila;
- 5 - 2,2'-bis(di(3,5-di-t-butil-4-metoxifenil)fosfino)-1,1'-binaftila;
- 2,2'-(bis(di(cicloentil)fosfino)-1,1'-binaftila; e
- 2,2'-bis(di(cicloexil)fosfino)-1,1'-binaftila.

Dentre estes, binap ou t-binap são mais  
10 preferíveis.

Com relação ao grupo alquila inferior como substituinte no grupo fenila em  $R^9$  a  $R^{12}$ , é exemplificado um grupo alquila tendo 1 a 6 átomos de carbono, que pode ser de cadeia linear ou ramificada, tal como, um grupo metila e  
15 grupo terc-butila. Com relação ao grupo alcóxi inferior como substituinte, é exemplificado um grupo alcóxi tendo 1 a 6 átomos de carbono, podendo ser de cadeia linear ou ramificada, tal como, um grupo metóxi e grupo terc-butóxi. Com relação ao átomo de halogênio como substituinte, são  
20 exemplificados átomo de cloro, átomo de bromo e átomo de flúor. Estes substituintes podem substituir uma pluralidade de locais no grupo fenila.

Exemplos específicos de substituintes em  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  e  $R^{12}$  incluem grupo fenila, grupo p-tolila, grupo m-tolila, grupo o-tolila, grupo 3,5-xilila, grupo 3,5-di-t-butilfenila, grupo p-t-butilfenila, grupo p-metoxifenila, grupo 3,5-di-t-butil-4-metoxifenila, grupo p-clorofenila,

grupo m-fluorofenila, grupo ciclopentila e grupo cicloexila.

Com relação ao grupo alquila representado por  $R^{13}$  a  $R^{18}$ , é exemplificado um grupo alquila tendo 1 a 6 átomos  
5 de carbono, podendo ser de cadeia linear ou ramificada, tal como, um grupo metila e grupo t-butila. Com relação ao grupo alcóxi, é exemplificado um grupo alcóxi tendo 1 a 6 átomos de carbono, podendo ser de cadeia linear ou ramificada, tal como, um grupo metóxi e grupo t-butóxi. Com  
10 relação ao grupo acilóxi, é exemplificado um grupo acetóxi, grupo propanoilóxi, grupo trifluoroacetóxi e grupo benzoilóxi. Com relação ao átomo de halogênio, são exemplificados os átomos de cloro, bromo e flúor. Com relação ao grupo haloalquila, é exemplificado um grupo  
15 haloalquila tendo 1 a 4 átomos de carbono, tal como, um grupo trifluorometila. Com relação ao grupo dialquilamino, são exemplificados um grupo dimetilamino e um grupo dietilamino.

A cadeia de metileno em "uma cadeia de metileno  
20 que pode ter um substituinte", daquele caso de formar uma cadeia de metileno que pode apresentar um substituinte em dois de  $R^{13}$ ,  $R^{14}$  e  $R^{15}$ , daquele caso de formar uma cadeia de metileno que pode apresentar um substituinte em dois de  $R^{16}$ ,  $R^{17}$  e  $R^{18}$ , e daquele caso de formar uma cadeia de metileno  
25 que pode apresentar um substituinte em dois de  $R^{15}$  e  $R^{18}$  é preferivelmente uma cadeia de metileno tendo 3 a 5 átomos de carbono, e seus exemplos específicos incluem um grupo trimetileno, grupo tetrametileno e grupo pentametileno.

Além disso, o substituinte em "uma cadeia de metileno que pode apresentar um substituinte" inclui um grupo alquila e um átomo de halogênio e seus exemplos específicos incluem o grupo alquila tendo 1 a 6 átomos de carbono, conforme descrito acima (por exemplo, grupo metila, grupo etila, grupo n-propila, grupo isopropila, grupo n-butila, grupo isobutila, grupo 2-butila, grupo terc-butila, etc.), e os átomos de cloro, bromo e flúor.

O grupo (poli)metilenodióxi em "um grupo (poli)metilenodióxi que pode apresentar um substituinte" no caso de formar um grupo (poli)metilenodióxi que possa ter um substituinte em dois de  $R^{13}$ ,  $R^{14}$  e  $R^{15}$ , no caso de formar um grupo (poli)metilenodióxi que possa ter um substituinte em dois de  $R^{16}$ ,  $R^{17}$  e  $R^{18}$ , e no caso de formar um grupo (poli)metilenodióxi que possa ter um substituinte em dois de  $R^{15}$  e  $R^{18}$ , preferivelmente, é um grupo (poli)metilenodióxi tendo 1 a 3 átomos de carbono, e seus exemplos específicos incluem um grupo metilenodióxi, etilenodióxi e grupo trimetilenodióxi. Além disso, o substituinte em "um grupo (poli)metilenodióxi que pode apresentar um substituinte" inclui um grupo alquila e um átomo de halogênio, e seus exemplos específicos incluem o grupo alquila tendo 1 a 6 átomos de carbono, conforme descrito acima, (por exemplo, grupo metila, grupo etila, grupo n-propila, grupo isopropila, grupo n-butila, grupo isobutila, grupo 2-butila, grupo terc-butila, etc.), e os átomos de cloro, bromo e flúor.

Exemplos específicos do grupo (poli)metilenodióxi substituído por um grupo alquila ou átomo de halogênio incluem o grupo propano-2,2-diildióxi, grupo butano-2,3-diildióxi e grupo difluorometilenodióxi.

5 Exemplos específicos do composto de fosfina opticamente ativo representado pela fórmula (4) não se limitam aos compostos seguintes, porém, incluem:

- 2,2'-bis(difenilfosfino)-5,5',6,6',7,7',8,8'-octaidro-1,1'-binaftila;
- 10 - 2,2'-bis(di-p-tolilfosfino)-5,5',6,6',7,7',8,8'-octaidro-1,1'-binaftila;
- 2,2'-bis(di-m-tolilfosfino)-5,5',6,6',7,7',8,8'-octaidro-1,1'-binaftila;
- 2,2'-bis(di-3,5-xililfosfino)-5,5',6,6',7,7',8,8'-  
15 octaidro-1,1'-binaftila;
- 2,2'-bis(di-p-terc-butilfenilfosfino)-5,5',6,6',7,7',8,8'-octaidro-1,1'-binaftila;
- 2,2'-bis(di-p-metoxifenilfosfino)-5,5',6,6',7,7',8,8'-octaidro-1,1'-binaftila;
- 20 - 2,2'-bis(di-p-clorofenilfosfino)-5,5',6,6',7,7',8,8'-octaidro-1,1'-binaftila;
- 2,2'-bis(diciclopentilfosfino)-5,5',6,6',7,7',8,8'-octaidro-1,1'-binaftila;
- 2,2'-bis(dicicloexilfosfino)-5,5',6,6',7,7',8,8'-  
25 octaidro-1,1'-binaftila;
- ((4,4'-bi-1,3-benzodioxol)-5,5'-diil)bis-(difenilfosfina) (daqui em diante referido como segfos);

- ((4,4'-bi-1,3-benzodioxol)-5,5'-diil)bis(bis(3,5-dimetilfenil)fosfina);
- ((4,4'-bi-1,3-benzodioxol)-5,5'-diil)bis(bis(3,5-di-t-butil-4-metoxifenil)fosfina);
- 5 - ((4,4'-bi-1,3-benzodioxol)-5,5'-diil)bis(bis(4-metoxifenil)fosfina);
- ((4,4'-bi-1,3-benzodioxol)-5,5'-diil)bis(dicicloexilfosfina);
- ((4,4'-bi-1,3-benzodioxol)-5,5'-diil)bis(bis(3,5-di-t-butilfenil)fosfina);
- 10 - 2,2'-bis(difenilfosfino)-4,4',6,6'-tetrametil-5,5'-dimetóxi-1,1'-bifenila;
- 2,2'-bis(di-p-metoxifenilfosfino)-4,4',6,6'-tetrametil-5,5'-dimetóxi-1,1'-bifenila;
- 15 - 2,2'-bis(difenilfosfino)-4,4',6,6'-tetra(trifluorometil)-5,5'-dimetil-1,1'-bifenila;
- 2,2'-bis(difenilfosfino)-4,6-di(trifluorometil)-4',6'-dimetil-5'-metóxi-1,1'-bifenila;
- 2-dicicloexilfosfino-2'-difenilfosfino-4,4',6,6'-tetrametil-5,5'-dimetóxi-1,1'-bifenila;
- 20 - 2,2'-bis(difenilfosfino)-6,6'-dimetil-1,1'-bifenila;
- 2,2'-bis(difenilfosfino)-4,4',6,6'-tetrametil-1,1'-bifenila;
- 2,2'-bis(difenilfosfino)-3,3',6,6'-tetrametil-1,1'-bifenila;
- 25 - 2,2'-bis(difenilfosfino)-4,4'-difluoro-6,6'-dimetil-1,1'-bifenila;

- 2,2'-bis(difenilfosfino)-4,4'-bis(dimetilamino)-6,6'-dimetil-1,1'-bifenila;
- 2,2'-bis(di-p-tolilfosfino)-6,6'-dimetil-1,1'-bifenila;
- 2,2'-bis(di-o-tolilfosfino)-6,6'-dimetil-1,1'-bifenila;
- 5 - 2,2'-bis(di-m-fluorofenilfosfino)-6,6'-dimetil-1,1'-bifenila;
- 1,11-bis(difenilfosfino)-5,7-diidrobenzo(c,e)oxepina;
- 2,2'-bis(difenilfosfino)-6,6'-dimetóxi-1,1'-bifenila;
- 2,2'-bis(difenilfosfino)-5,5',6,6'-tetrametóxi-1,1'-
- 10 bifenila;
- 2,2'-bis(di-p-tolilfosfino)-6,6'-dimetóxi-1,1'-bifenila;
- e
- 2,2'-bis(difenilfosfino)-4,4',5,5',6,6'-hexametóxi-1,1'-bifenila.
- 15 Além disso, exemplos do composto de fosfina opticamente ativo que pode ser usado na presente invenção diferente do composto representado pelas fórmulas (3) e (4), incluem:
- N,N-dimetil-1-(1',2-bis(difenilfosfino)-ferrocenil)-
- 20 etilamina;
- 2,3-bis(difenilfosfino)butano;
- 1-cicloexil-1,2-bis(difenilfosfino)etano;
- 2,3-O-isopropilideno-2,3-diidroxi-1,4-bis-(difenilfosfino)butano;
- 25 - 1,2-bis((o-metoxifenil)fenilfosfino)etano;
- 1,2-bis(2,5-dimetilfosforano)benzeno;
- 1,2-bis(2,5-diisopropilfosforano)benzeno;
- 1,2-bis(2,5-dimetilfosforano)etano;

- 1-(2,5-dimetilfosforano)-2-(difenilfosfino)benzeno;
- 5,6-bis(difenilfosfino)-2-norborneno;
- N,N'-bis(difenilfosfino)-N,N'-bis(1-feniletil)-  
etilenodiamina;
- 5 - 1,2-bis(difenilfosfino)propano; e
- 2,4-bis(difenilfosfino)pentano.

O composto de fosfina oticamente ativo que pode ser usado na presente invenção não é de nenhum modo limitado aos compostos descritos acima.

- 10 Além disso, exemplos do composto coordenado orgânico neutro a ser usado para se obter o complexo de rutênio oticamente ativo, de acordo com a presente invenção, incluem dienos não-conjugados, tais como, 1,5-ciclooctadieno (daqui em diante referido como "cod") e
- 15 norbornadieno (daqui em diante referido como "nbd"); um derivado de benzeno, tal como, benzeno, p-cimeno, e mesitileno; N,N-dimetilformamida; e acetonitrila, e exemplos do composto de amina incluem uma trialquilamina inferior (por exemplo, trimetilamina, trietilamina, etc.),
- 20 uma dialquilamina inferior (por exemplo, dimetilamina, dietilamina, etc.), e piridina.

O complexo de rutênio-fosfina oticamente ativo usado na presente invenção, preferivelmente, é um complexo representado pela seguinte fórmula (5):

$$25 \quad (\text{Ru}_a\text{W}_b\text{X}_c\text{L}_d)_e\text{Y}_f\text{Z}_g \quad (5)$$

(na fórmula (5), L representa a substância de fosfina oticamente ativa representada pelas fórmulas (3) ou (4) descritas acima; X representa cloro (Cl), bromo (Br), ou

iodo (I); e ainda, as combinações de valores representados por a, b, c, d, e, f, e g e substâncias representadas por W, Y, e Z são quaisquer das combinações listadas em (i) a (vi)):

- 5 (i) a=2, b=0, c=4, d=2, e=1, f=1, g=0, e Y representa  $N(CH_2CH_3)_3$ ;
- (ii) a=1, b=1, c=1, d=1, e=1, f=1, g=0, W representa benzeno, p-cimeno, ou mesitileno, e Y representa cloro (Cl), bromo (Br), ou iodo (I);
- 10 (iii) a=1, b=0, c=1, d=1, e=2, f=3, g=1, Y representa ( $\mu$ -Cl), ( $\mu$ -Br), ou ( $\mu$ -I), e Z representa  $(CH_3)_2NH_2$  ou  $(CH_3CH_2)_2NH_2$ ;
- (iv) a=1, b=2, c=0, d=1, e=1, f=0, g=0, e W representa  $CH_3CO_2$  ou  $CF_3CO_2$ ;
- 15 (v) a=1, b=1, c=1, d=2, e=1, f=0, g=0, W representa hidrogênio (H);
- (vi) a=3, b=0, c=5, d=3, e=1, f=1, g=0, Y representa cloro (Cl), bromo (Br), ou iodo (I).

Exemplos do complexo de rutênio-fosfina  
 20 oticamente ativo usado na presente invenção são apresentados a seguir, entretanto, tais exemplos não são limitados aos aqui apresentados:

- $Ru(OAc)_2(L^*)$ ;
- $Ru(OCOCF_3)(L^*)$ ;
- 25 -  $Ru_2Cl_4(L^*)_2NEt_3$ ;
- $[(RuCl(L^*))_2(\mu-Cl)_3](Me_2NH_2)$ ;
- $[(RuCl(L^*))_2(\mu-Cl)_3](Et_2NH_2)$ ;
- $RuCl_2(L^*)$ ;

- $\text{RuBr}_2(\text{L}^*)$ ;
- $\text{RuI}_2(\text{L}^*)$ ;
- $\text{RuCl}_2(\text{L}^*)(\text{piridina})_2$ ;
- $\text{RuBr}_2(\text{L}^*)(\text{piridina})_2$ ;
- 5 -  $\text{RuI}_2(\text{L}^*)(\text{piridina})_2$ ;
- $[\text{RuCl}(\text{benzeno})(\text{L}^*)]\text{Cl}$ ;
- $[\text{RuBr}(\text{benzeno})(\text{L}^*)]\text{Br}$ ;
- $[\text{RuI}(\text{benzeno})(\text{L}^*)]\text{I}$ ;
- $[\text{RuCl}(\text{p-cimeno})(\text{L}^*)]\text{Cl}$ ;
- 10 -  $[\text{RuBr}(\text{p-cimeno})(\text{L}^*)]\text{Br}$ ;
- $[\text{RuI}(\text{p-cimeno})(\text{L}^*)]\text{I}$ ;
- $[\text{RuCl}(\text{mesitileno})(\text{L}^*)]\text{Cl}$ ;
- $[\text{RuBr}(\text{mesitileno})(\text{L}^*)]\text{Br}$ ;
- $[\text{RuI}(\text{mesitileno})(\text{L}^*)]\text{I}$ ;
- 15 -  $[\text{Ru}(\text{L}^*)](\text{OTf})_2$ ;
- $[\text{Ru}(\text{L}^*)](\text{BF}_4)_2$ ;
- $[\text{Ru}(\text{L}^*)](\text{ClO}_4)_2$ ;
- $[\text{Ru}(\text{L}^*)](\text{SbF}_6)_2$ ;
- $[\text{Ru}(\text{L}^*)](\text{PF}_6)_2$ ;
- 20 -  $\text{Ru}_3\text{Cl}_5(\text{L}^*)_3$ ; e
- $\text{RuHCl}(\text{L}^*)_2$ .

Na descrição seguinte e nos exemplos acima descritos do complexo de rutênio-fosfina opticamente ativo,  $\text{L}^*$  representa um composto de fosfina opticamente ativo, Ac  
 25 representa um grupo acetila, Et representa um grupo etila, Me representa um grupo metila e Tf representa um grupo trifluorometanossulfonila.

O complexo de rutênio-fosfina opticamente ativo usado na presente invenção é produzido usando um método bem conhecido. Por exemplo, o complexo pode ser preparado mediante aquecimento sob refluxo do composto  $[\text{Ru}(\text{cod})\text{Cl}_2]_n$  e  
5 de um composto de fosfina opticamente ativo em um solvente de tolueno, na presença de triálquilamina, conforme descrito na publicação J. Chem. Soc., Chem. Commun., 922(1985). Além disso, pode ser preparado mediante aquecimento sob refluxo de um composto de  $[\text{Ru}(\text{benzeno})\text{Cl}_2]_2$   
10 e de um composto de fosfina opticamente ativo em tetraidrofurano, na presença de dialquilamina, conforme o método descrito no documento de patente JP-A No. Hei11-269185. Além disso, pode ser preparado mediante aquecimento sob refluxo de um composto de  $[\text{Ru}(\text{p-cimeno})\text{I}_2$   
15  $]_2$  e de um composto de fosfina opticamente ativo em cloreto de metileno e etanol, conforme o método descrito na publicação J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1208 (1989).

A reação de hidrogenação assimétrica realizada no processo de produção, de acordo com a presente invenção, é  
20 uma reação de adição de hidrogênio e pode ser realizada uma reação do composto representado na fórmula (1) com gás hidrogênio, na presença do complexo de rutênio-fosfina opticamente ativo. A quantidade do complexo de rutênio-fosfina opticamente ativo usada pode variar, dependendo das  
25 condições da reação, do tipo do complexo de rutênio-fosfina opticamente ativo, etc. Entretanto, é normalmente cerca de 1/50 a 1/100000, numa proporção molar para os ácidos

aminofosfinilbutenóicos representados pela fórmula (1), e preferivelmente, na faixa de cerca de 1/200 a 1/10000.

Além disso, a hidrogenação de acordo com a presente invenção pode ser realizada, preferivelmente, em  
5 um solvente. O solvente, preferivelmente, é um solvente que pode dissolver um substrato e um catalisador, e seus exemplos específicos incluem os hidrocarbonetos aromáticos, como tolueno e xileno; os hidrocarbonetos alifáticos, como hexanos e heptanos; os hidrocarbonetos halogenados, como  
10 cloreto de metileno e clorobenzeno; os éteres, como éter dietílico, tetraidrofurano e 1,4-dioxano; os alcoóis, como metanol, etanol, isopropanol e n-butanol; os ésteres, como acetato de etila e acetato de butila; as nitrilas, como acetonitrila; as amidas, como N,N-dimetilformamida e N-  
15 metilpirrolidona; as aminas, como piridina e trietilamina; e água. Cada um desses solventes pode ser independentemente ou dois ou mais podem ser misturados e usados. A quantidade de solvente usada pode ser adequadamente selecionada, dependendo das condições da reação, etc.

20 A pressão do hidrogênio na hidrogenação de acordo com a presente invenção, é normalmente cerca de 0,1 a 10 MPa, preferivelmente, de 1 a 5 MPa. A temperatura da reação, naturalmente, pode variar, dependendo do tipo do catalisador, etc. Entretanto, a temperatura é normalmente  
25 de cerca de 5 a 150°C, preferivelmente, cerca de 30 a 100°C. O tempo de reação, naturalmente, pode variar, dependendo das condições da reação. Entretanto, é normalmente de cerca de 5 a 30 horas.

Além disso, um composto de base pode ser usado na presente invenção, dependendo da necessidade. O composto de base usado na presente invenção não é especialmente limitado, incluindo carbonato de um metal alcalino ou de um metal alcalino terroso, tal como, carbonato de lítio, carbonato de sódio, carbonato de potássio, carbonato de rubídio, carbonato de céσιο, carbonato de magnésio, carbonato de cálcio e carbonato de bário; alcóxido de metal alcalino ou fenóxido de metal alcalino, tal como, metóxido de sódio, etóxido de sódio, fenóxido de sódio, t-butóxido de sódio, metóxido de potássio, etóxido de potássio, fenóxido de potássio, t-butóxido de potássio, metóxido de lítio, etóxido de lítio, fenóxido de lítio e t-butóxido de lítio; hidróxido de um metal alcalino ou metal alcalino terroso, tal como, hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, hidróxido de lítio, hidróxido de bário e hidróxido de cálcio.

A quantidade do composto de base usada é de cerca de 0,05 a 2 mol, preferivelmente, cerca de 0,1 a 1,5 mol, baseado no número de moles do composto representado pela fórmula (1).

Os ácidos (aminofosfinil)butanóicos oticamente ativos representados na fórmula (2), são obtidos da maneira descrita acima. Com relação à configuração do composto, um isômero R ou um isômero S podem ser produzidos mediante adequada seleção da configuração do composto de fosfina oticamente ativo, do complexo usado de rutênio-fosfina oticamente ativo.

Exemplos

A presente invenção será agora mais especificamente ilustrada mediante apresentação dos seguintes exemplos, embora a presente invenção não seja limitada aos mesmos. A condição analítica nos exemplos é como segue.

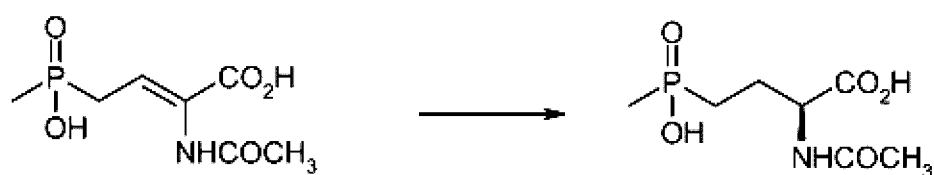
Condição Analítica

Velocidade de Conversão:  $^1\text{H-NMR}$  e coluna de ODS;

Pureza Ótica: uma coluna quirállica;

10 Exemplo 1

Produção de ácido (S)-2-acetilamino-4-hidroximetilfosfinilbutanóico



15

Ácido (Z)-2-acetilamino-4-hidroximetilfosfinil-2-butenóico (4,0g, 18 mmol),  $[\text{RuCl}(\text{p-cimeno})\{(\text{S})\text{-binap}\}]\text{Cl}$  (8,4 mg, 0,009 mmol), e metanol (20 mL) foram adicionados a uma autoclave de 200 mL, e foram realizadas uma substituição de nitrogênio e uma substituição de hidrogênio. A temperatura na autoclave foi estabelecida em  $70^\circ\text{C}$ , foi introduzido hidrogênio sob uma pressão de 1 MPa, e a solução reacional foi agitada à mesma temperatura durante 5 horas. Uma parte da solução reacional foi tomada como amostra. Após a finalização da reação ser confirmada mediante análise da amostra por cromatografia líquida de

25

alto desempenho (HPLC), a solução reacional foi resfriada para a temperatura ambiente, foi realizada purga com hidrogênio e, depois, a solução reacional foi transferida para um frasco de 100 mL. Após o metanol ter sido removido a vácuo e ter sido adicionado água (20 mL), a fase aquosa foi lavada duas vezes com tolueno (10 mL) e foram obtidas 24,6 g do ácido (S)-2-acetilamino-4-hidroximetilfosfinilbutanóico na forma de uma solução. A pureza ótica do ácido (S)-2-acetilamino-4-hidroximetilfosfinilbutanóico obtido foi de 90,8% ee.

Posteriormente, quando a solução obtida acima foi concentrada, se obteve 3,8 g de um líquido viscoso amarelo. No presente caso, a taxa de conversão foi de 100%.

#### Exemplos 2 a 4

15 Produção do Ácido (S)-2-acetilamino-4-hidroximetilfosfinilbutanóico

O método realizado para esses exemplos foi idêntico ao do Exemplo 1, exceto em que a quantidade usada de  $[\text{RuCl}(\text{p-cimeno})\{(\text{S})\text{-binap}\}]\text{Cl}$  foi o dobro e o tempo de reação e a temperatura reacional foram modificadas conforme mostrado na Tabela 1. Esses resultados, portanto, são mostrados na Tabela 1, abaixo. Adicionalmente, a taxa de conversão foi de 100% em todos os Exemplos.

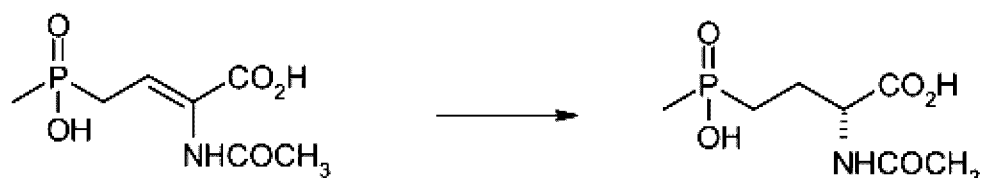
Tabela 1

Ex.	Temp. Reacional	Tempo Reacional	Pureza Ótica (ee)
2	60°C	17 horas	91,7%
3	70°C	17 horas	92,8%
4	90°C	17 horas	91,0%

Exemplo 5

Produção do Ácido (R)-2-acetilamino-4-hidroximetilfosfinilbutanóico

5



Ácido (Z)-2-acetilamino-4-hidroximetilfosfinil-2-butenóico (4,0g, 18 mmol), [RuCl{(R)-segfos}]<sub>2</sub>(μ-Cl)<sub>3</sub>[Et<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>] (0,150 g, 0,09 mmol), e metanol (40 mL) foram adicionados a uma autoclave de 200 mL, e foram realizadas uma substituição de nitrogênio e uma substituição de hidrogênio. A temperatura na autoclave foi estabelecida em 70°C, foi introduzido hidrogênio sob uma pressão de 1 MPa e a solução reacional foi agitada à mesma temperatura durante 5 horas. Uma parte da solução reacional foi tomada como amostra. Após a finalização da reação ser confirmada mediante análise da amostra por HPLC, a solução reacional foi resfriada para a temperatura ambiente, hidrogênio foi liberado para purga e, depois, a solução reacional foi transferida para um frasco de 100 mL. Após o metanol ter sido removido a vácuo e ter sido adicionado água (20 mL), a fase aquosa foi lavada duas vezes com tolueno (10 mL) e foi obtida uma solução do ácido (R)-2-acetilamino-4-hidroximetil-fosfinilbutanóico. A pureza ótica do ácido

(R)-2-acetilamino-4-hidroximetilfosfinilbutanóico obtido foi de 92,8% ee.

No presente caso, a taxa de conversão foi de 100%.

#### 5 Exemplo 6

Produção do Ácido (S)-2-acetilamino-4-hidroximetilfosfinilbutanóico

O método realizado para esse exemplo foi idêntico ao do Exemplo 1, exceto em que a quantidade usada de [RuCl(p-cimeno){(S)-binap}]Cl foi o dobro e foi adicionado 1 equivalente de metóxido de sódio (NaOMe) a um substrato hidrogenado no sistema reacional. Como resultado, foi obtido o ácido (S)-2-acetilamino-4-hidroximetilfosfinilbutanóico, com a pureza ótica de 95,3% ee. No presente caso, a taxa de conversão foi de 100%.

#### Exemplos 7 a 9

Produção do Ácido (R)-2-acetilamino-4-hidroximetilfosfinilbutanóico

O método realizado para esses exemplos foi idêntico ao do Exemplo 1, exceto em que o complexo de rutênio-fosfina opticamente ativo foi modificado e diversos aditivos foram adicionados (1 equivalente ao substrato hidrogenado) ao sistema reacional, conforme mostrado na Tabela 2. Portanto, esses resultados são apresentados na referida Tabela 2, abaixo. No presente caso, a taxa de conversão foi de 100% em todos os Exemplos.

Tabela 2

Ex.	Complexo	Aditivo	Pureza Ótica (ee)
7	$[\text{RuCl}\{(\text{R})\text{-segfos}\}]_2(\mu\text{-Cl})_3[\text{Et}_2\text{NH}_2]$	$\text{K}_2\text{CO}_3$	93,7
8	$[\text{RuCl}\{(\text{R})\text{-t-binap}\}]_2(\mu\text{-Cl})_3[\text{Et}_2\text{NH}_2]$	NaOMe	94,1
9	$[\text{RuCl}(\text{p-cimeno})\{(\text{R})\text{-binap}\}]\text{Cl}$	NaOMe	93,1

Exemplo 10

Produção do Ácido (S)-2-acetilamino-4-hidroximetilfosfinilbutanóico

5                   Ácido (Z)-2-acetilamino-4-hidroximetilfosfinil-2-butenóico (5,0g, 22,5 mmol),  $[\text{RuCl}(\text{p-cimeno})\{(\text{S})\text{-binap}\}]\text{Cl}$  (5,2 mg, 0,0056 mmol), n-butanol (10 mL), água (15 mL), e carbonato de sódio (240 mg) foram adicionados a uma autoclave de 100 mL, e foram realizadas uma substituição de

10 nitrogênio e uma substituição de hidrogênio. A temperatura na autoclave foi estabelecida em 90°C, foi introduzido gás hidrogênio sob pressão de 1 MPa e a solução reacional foi agitada à mesma temperatura durante 6 horas. A finalização da reação foi confirmada tomando-se uma parte da solução

15 reacional como amostra. A pureza ótica do ácido (S)-2-acetilamino-4-hidroximetilfosfinilbutanóico obtido foi de 90,4% ee.

Exemplo 11

Produção do Éster metílico do ácido (S)-2-acetilamino-4-hidroximetilfosfinilbutanóico

20

Éster metílico do ácido (Z)-2-acetilamino-4-hidroxi-  
metilfosfinil-2-butenóico (4,9g, 19,8 mmol),  
[RuCl(p-cimeno){(S)-binap}]Cl (1,8 mg, 0,0019 mmol) e  
metanol (20 mL) foram adicionados a uma autoclave de 100  
5 mL, e foram realizadas uma substituição de nitrogênio e uma  
substituição de hidrogênio. A temperatura na autoclave foi  
estabelecida em 90°C, foi introduzido gás hidrogênio sob  
pressão de 1 MPa e a solução reacional foi agitada à mesma  
temperatura durante 4 horas. A finalização da reação foi  
10 confirmada tomando-se uma parte da solução reacional como  
amostra. A pureza ótica do éster metílico do ácido (S)-2-  
acetilamino-4-hidroxi-  
metilfosfinilbutanóico obtido foi de  
90,9% ee.

#### Exemplo 12

15 Produção do Éster metílico do ácido (S)-2-acetilamino-4-  
hidroxi-  
metilfosfinilbutanóico

Éster metílico do ácido (Z)-2-acetilamino-4-  
hidroxi-  
metilfosfinil-2-butenóico (46,1g, 185,0 mmol),  
[RuCl(p-cimeno){(S)-binap}]Cl (1,7 mg, 0,0018 mmol) e  
20 metanol (92 mL) foram adicionados a uma autoclave de 300  
mL, e foram realizadas uma substituição de nitrogênio e uma  
substituição de hidrogênio. A temperatura na autoclave foi  
estabelecida em 90°C, foi introduzido gás hidrogênio sob  
pressão de 1 MPa e a solução reacional foi agitada à mesma  
25 temperatura durante 5 horas. A finalização da reação foi  
confirmada tomando-se uma parte da solução reacional como  
amostra. A pureza ótica do éster metílico do ácido (S)-2-

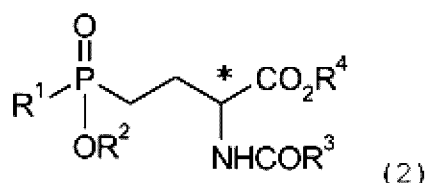
acetilamino-4-hidroximetilfosfinilbutanóico obtido foi de 90,3% ee.

#### Aplicabilidade Industrial

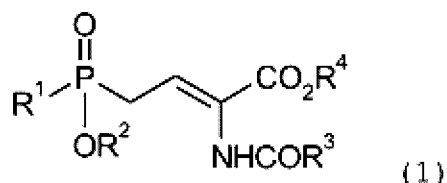
A presente invenção consiste na sintetização  
5 estéreo-seletiva de ácidos (aminofosfinil)butanóicos  
oticamente ativos, que se constituem em importantes  
intermediários de um composto de utilidade como herbicida,  
tal como, o L-AHPB, mediante execução de uma reação de  
hidrogenação assimétrica no composto representado pela  
10 fórmula (1), usando um complexo de rutênio-fosfina  
oticamente ativo como catalisador, sendo um processo de  
alta superioridade, que pode realizar a síntese com baixo  
custo, satisfatória eficiência e alta seletividade, se  
comparado a um processo convencional de síntese de uma  
15 substância oticamente ativa.

## REIVINDICAÇÕES

1. Processo para produção de ácidos  
 (aminofosfinil)butanóicos opticamente ativos, representados  
 5 pela fórmula (2):

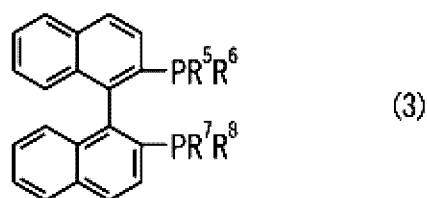


em que, na fórmula (2), R<sup>1</sup> representa um grupo alquila  
 10 tendo 1 a 4 átomos de carbono, R<sup>2</sup> representa um átomo de  
 hidrogênio ou um grupo alquila tendo 1 a 4 átomos de  
 carbono, R<sup>3</sup> representa um grupo alquila tendo 1 a 4 átomos  
 de carbono, um grupo alcóxi tendo 1 a 4 átomos de carbono,  
 um grupo arila, selecionado dentre fenila, naftila e  
 15 antrila, um grupo arilóxi, selecionado dentre fenilóxi,  
 naftilóxi e antrilóxi, ou um grupo benzilóxi, e R<sup>4</sup>  
 representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquila tendo  
 1 a 4 átomos de carbono, e \* representa um átomo de carbono  
 assimétrico, o processo caracterizado pelo fato de que  
 20 compreende hidrogenar assimetricamente um composto  
 representado pela fórmula (1):



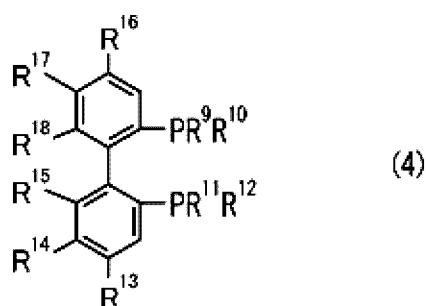
em que, na fórmula (1),  $R^1$  representa um grupo alquila tendo 1 a 4 átomos de carbono,  $R^2$  representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquila tendo 1 a 4 átomos de carbono,  $R^3$  representa um grupo alquila tendo 1 a 4 átomos de carbono, um grupo alcóxi tendo 1 a 4 átomos de carbono, um grupo arila, selecionado dentre fenila, naftila e antrila, um grupo arilóxi, selecionado dentre fenilóxi, naftilóxi e antrilóxi, ou um grupo benzilóxi, e  $R^4$  representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquila tendo 1 a 4 átomos de carbono, na presença de um complexo de rutênio-fosfina oticamente ativo, em que o composto de fosfina oticamente ativo, que constitui o complexo de rutênio-fosfina oticamente ativo, é uma substância de fosfina oticamente ativa, representada pela fórmula (3):

15



em que, na fórmula (3), cada um de  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  e  $R^8$ , independentemente, representa um grupo fenila, o qual pode ser substituído por um substituinte selecionado do grupo que consiste em um átomo de halogênio, um grupo alquila  $C_1$ - $C_4$ , um grupo alcóxi  $C_1$ - $C_4$ , um grupo ciclopentila ou um grupo cicloexila ou pela fórmula (4):

20



em que, na fórmula (4), cada um de  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  e  $R^{12}$ , independentemente, representa um grupo fenila, o qual pode ser substituído por um substituinte selecionado do grupo

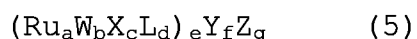
5 que consiste em um átomo de halogênio, um grupo alquila  $C_1-C_4$ , um grupo alcóxi  $C_1-C_4$ , um grupo ciclopentila ou um grupo cicloexila;  $R^{13}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{16}$  e  $R^{17}$ , independentemente, representam um átomo de hidrogênio, um grupo alquila  $C_1-C_4$ , um grupo alcóxi  $C_1-C_4$ , um grupo acilóxi  $C_1-C_4$ , um átomo de

10 halogênio, um grupo haloalquila  $C_1-C_4$ , ou um grupo dialquilamino  $C_1-C_4$ , e  $R^{15}$  e  $R^{18}$  representam um grupo alquila  $C_1-C_4$ , um grupo alcóxi  $C_1-C_4$ , um grupo acilóxi  $C_1-C_4$ , um átomo de halogênio, um grupo haloalquila  $C_1-C_4$ , ou um grupo dialquilamino  $C_1-C_4$ ;

15 pode apresentar um substituinte ou um grupo (poli)metilenodióxi, que pode ter um substituinte que pode ser formado em dois de  $R^{13}$ ,  $R^{14}$  e  $R^{15}$  e uma cadeia de metileno que pode ter um substituinte ou um grupo (poli)metilenodióxi, que pode ter um substituinte que pode

20 ser formado em dois de  $R^{16}$ ,  $R^{17}$  e  $R^{18}$ ; e, ainda, uma cadeia de metileno que pode ter um substituinte ou um grupo (poli)metilenodióxi, que pode ter um substituinte que pode ser formado em  $R^{15}$  e  $R^{18}$

em que o complexo de rutênio-fosfina opticamente ativo é um complexo representado pela seguinte fórmula (5):



em que, na fórmula (5), L representa a substância de fosfina opticamente ativa representada pela fórmula (3) ou (4); X representa cloro (Cl), bromo (Br) ou iodo (I); e ainda, as combinações de valores representados por a, b, c, d, e, f e g e substâncias representadas por W, Y e Z são quaisquer das combinações listadas de (i) a (vi):

10 (i) a=2, b=0, c=4, d=2, e=1, f=1, g=0 e Y representa  $N(CH_2CH_3)_3$ ;

(ii) a=1, b=1, c=1, d=1, e=1, f=1, g=0, W representa benzeno, p-cimeno ou mesitileno, e Y representa cloro (Cl), bromo (Br) ou iodo (I);

15 (iii) a=1, b=0, c=1, d=1, e=2, f=3, g=1, Y representa ( $\mu$ -Cl), ( $\mu$ -Br) ou ( $\mu$ -I), e Z representa  $(CH_3)_2NH_2$  ou  $(CH_3CH_2)_2NH_2$ ;

(iv) a=1, b=2, c=0, d=1, e=1, f=0, g=0 e W representa  $CH_3CO_2$  ou  $CF_3CO_2$ .

20 2. Processo, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que a hidrogenação assimétrica é realizada na presença de um composto básico.

3. Processo, de acordo com a reivindicação 2, **caracterizado** pelo fato de que o composto básico é  
25 selecionado a partir do grupo que consiste em um carbonato de um metal alcalino ou metal alcalino terroso; um alcóxido ou fenóxido de um metal alcalino; e um hidróxido de um metal alcalino ou metal alcalino terroso.

4. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, **caracterizado** pelo fato de que a quantidade do complexo de rutênio-fosfina opticamente ativo é de 1/200 a 1/10.000 em uma razão molar para os ácidos 5 (aminofosfinil) butenóicos representados pela fórmula (1).