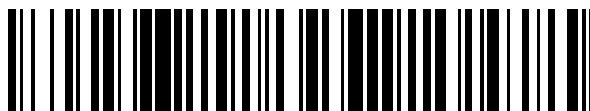


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 463 458**

51 Int. Cl.:

C07F 9/30 (2006.01)

C07F 9/32 (2006.01)

C07B 53/00 (2006.01)

C07B 61/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.09.2007 E 07806589 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.04.2014 EP 2060578**

54 Título: **Proceso para producción de ácido aminofosfinilbutanoico ópticamente activo**

30 Prioridad:

04.09.2006 JP 2006238753

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

28.05.2014

73 Titular/es:

**MEIJI SEIKA PHARMA CO., LTD. (50.0%)
4-16, Kyobashi 2-chome Chuo-ku
Tokyo 104-8002, JP y
TAKASAGO INTERNATIONAL CORPORATION
(50.0%)**

72 Inventor/es:

**MINOWA, NOBUTO;
NAKANISHI, NOZOMU;
MITOMI, MASAOKI;
NARA, HIDEKI y
YOKOZAWA, TOHRU**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 463 458 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Proceso para producción de ácido aminofosfinilbutanoico ópticamente activo

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un proceso para la producción de ácidos aminofosfinilbutanoicos ópticamente activos que son importantes como compuesto intermedio de un compuesto útil en un herbicida tal como ácido L-2-amino-4-(hidroximetilfosfinil)butanoico (en lo sucesivo en el presente documento, abreviado como L-AHPB).

10

Antecedentes de la técnica

El ácido DL-2-amino-4-(hidroximetilfosfinil)butanoico (en lo sucesivo en el presente documento, abreviado como DL-AHPB) es un compuesto conocido que tiene una actividad herbicida y se usa como un herbicida eficaz que tiene un amplio espectro (Solicitud de patente japonesa abierta a inspección pública (documento JP-A) N° Sho52-139727). Sin embargo, la actividad herbicida de DL-AHPB es aproximadamente la mitad de la de L-AHPB, y ha sido evidente que L-AHPB es una sustancia principal de la actividad herbicida (documento JP-A N° Sho55-000025 y documento JP-A N° Sho59-219297). Debido a esto, se ha deseado fuertemente el desarrollo de un proceso para producir L-AHPB selectiva y eficazmente.

20

Convencionalmente, en cuanto al proceso para la producción de L-AHPB, se conocen procesos tales como (a) un proceso que usa un microorganismo y una enzima y (b) un método de síntesis asimétrica.

25

En cuanto a ejemplos del proceso de (a), se desvelan un proceso para producir L-AHPB a partir de ácido 4-(hidroximetilfosfinil)-2-oxobutanoico mediante el uso de una enzima de transaminación (Solicitud de Patente Japonesa de Publicación Nacional (Abierta a Inspección Pública) N° 2003-528572) y un proceso para producir L-AHPB a partir de N-acetil-DL-AHPB mediante el uso de una resolución enzimática de racematos (Solicitud de Patente Japonesa de Publicación Nacional (Abierta a Inspección Pública) N° 2003-505031). Sin embargo, existen problemas en ambos de estos procesos, siendo necesario realizar una reacción a una concentración baja de sustrato, tratamiento posterior y etapas de purificación que son complicadas; se tiene que usar un aminoácido ópticamente activo caro a un mol equivalente o más en la reacción de transaminación, etc.

30

35

En cuanto a ejemplos de la síntesis asimétrica de (b), se desvelan un proceso para sintetizar L-AHPB mediante alquilación de (R)-3-isopropil-2,5-dialcoxi-3,6-dihidropirazina (documento JP-A N° Sho62-132891 y Tetrahedron Lett., 1255 (1987)) y un método para convertir L-vinilglicina de forma estereoespecífica en L-AHPB (Tetrahedron, 8263 (1992)). Sin embargo, es necesario usar un aminoácido ópticamente activo caro tal como D-valina y L-vinilglicina como un material de partida, y existe un problema en el punto de proporcionar un material de partida con bajo coste y en una gran cantidad. Además, se desvela un ejemplo de la síntesis asimétrica que incluye un proceso para producir L-AHPB mediante una reacción de hidrogenación asimétrica de ácido 2-acetilamino-4-(hidroximetilfosfinil)-2-butenico (documento JP-A N° Sho62-226993 y J. Org. Chem., 56, 1783 (1991)). En este proceso, la reacción de hidrogenación asimétrica se realiza usando un catalizador de rodio que tiene un compuesto de difenilfosfina ópticamente activa como un ligando. Sin embargo, el catalizador de rodio es muy caro y la eficacia catalítica no es elevada.

40

45

Por otro lado, la reacción de hidrogenación asimétrica que usa un catalizador de rodio a partir de deshidroaminoácido en aminoácido en general ya se ha conocido muy bien (Chem. Rev., 103, 3029-3070 (2003)). Sin embargo, muchas de las reacciones son una reacción de reducción asimétrica a deshidroaminoácido que tiene un grupo alquilo y un grupo arilo en una cadena lateral, existen pocos ejemplos de una reacción que usa deshidroaminoácido que tiene un sustituyente con alta polaridad en una cadena lateral.

50

Divulgación de la invención**Problemas a resolver por la invención**

55

El objetivo de la presente invención es proporcionar un proceso para la producción de un ácido aminofosfinilbutanoico ópticamente activo, que es importante como un compuesto intermedio de un compuesto que es útil en un herbicida tal como L-AHPB, con buena eficacia y alta enantioselectividad con el uso de una reacción de síntesis asimétrica catalítica.

60

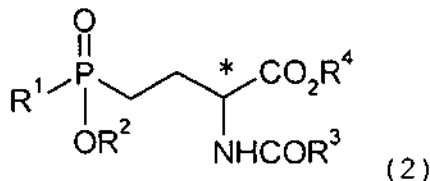
Medios para resolver los problemas

Los presentes inventores realizaron una investigación de un catalizador asimétrico en una reacción de hidrogenación asimétrica de ácido 2-acilamino-4-(hidroximetilfosfinil)-2-butenico. Como resultado de la investigación, los presentes inventores encontraron que el ácido L-2-acetilamino-4-(hidroximetilfosfinil)butanoico, que es un compuesto intermedio importante de L-AHPB, se puede obtener con una buena eficacia y un rendimiento asimétrico elevado cuando se usa un complejo de fosfina ópticamente activa-rutenio, y completaron la presente invención.

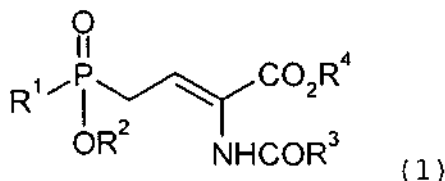
65

La presente invención es como sigue a continuación.

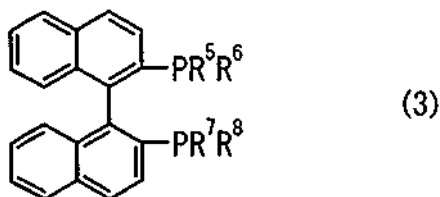
- (1) Un proceso para producir ácidos aminofosfinilbutanoicos ópticamente activos representados con la fórmula (2)



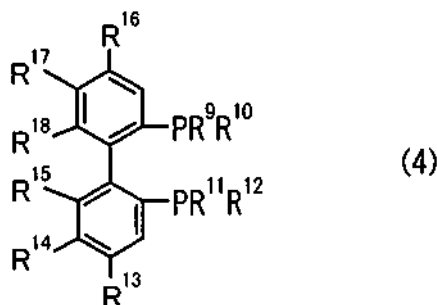
(en la fórmula (2), R¹ representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, R² representa átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, R³ representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo arilo, un grupo ariloxi, o un grupo benciloxi, y R⁴ representa átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono; y * representa un átomo de carbono asimétrico), que comprende hidrogenar asimétricamente un compuesto representado con la fórmula (1)



(en la fórmula (1), R¹ representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, R² representa átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, R³ representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo arilo, un grupo ariloxi, o un grupo benciloxi, y R⁴ representa átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono) se hidrogena asimétricamente en presencia de un complejo de fosfina ópticamente activa-rutenio, en el que el compuesto de fosfina ópticamente activa que constituye el complejo de fosfina ópticamente activa-rutenio es una sustancia de fosfina ópticamente activa representada con la fórmula (3)

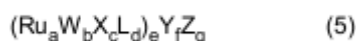


(en la fórmula (3), cada uno de R⁵, R⁶, R⁷, y R⁸ representa independientemente un grupo fenilo que puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado entre un grupo que consiste en átomo de halógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo ciclopentilo o un grupo ciclohexilo) o la fórmula (4)



(en la fórmula (4), cada uno de R^9 , R^{10} , R^{11} y R^{12} representa independientemente un grupo fenilo que puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado entre un grupo que consiste en átomo de halógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo ciclopentilo, o un grupo ciclohexilo; R^{13} , R^{14} , R^{16} y R^{17} representan independientemente átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, un grupo alcoxi, un grupo aciloxi, átomo de halógeno, un grupo haloalquilo, o un grupo dialquilamino, y R^{15} y R^{18} representan un grupo alquilo, un grupo alcoxi, un grupo aciloxi, átomo de halógeno, un grupo haloalquilo, o un grupo dialquilamino; dos de R^{13} , R^{14} y R^{15} pueden formar una cadena de metileno que puede tener un sustituyente o un grupo (poli)metilendioxi que puede tener un sustituyente y dos de R^{16} , R^{17} y R^{18} pueden formar una cadena de metileno que puede tener un sustituyente o un grupo (poli)metilendioxi que puede tener un sustituyente; y además, R^{15} y R^{18} pueden formar una cadena de metileno que puede tener un sustituyente o un grupo (poli)metilendioxi que puede tener un sustituyente.

(2) El proceso de acuerdo con el (1) anterior, en el que el complejo de fosfina ópticamente activa-rutenio es un complejo presentado con la siguiente fórmula (5)



(en la fórmula (5), L representa la sustancia de fosfina ópticamente activa representada con la fórmula (3) o (4) tal como en el (1) anterior; X representa cloro (Cl), bromo (Br), o yodo (I); y además, combinaciones de valores representados por a, b, c, d, e, f, y g y las sustancias que se representan con W, Y y Z son cualquiera de las combinaciones que se enumeran en i) a vi):

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 benceno, p-cimeno, o mesitileno, e Y representa cloro (Cl), bromo (Br), o yodo (I);

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

iv) a = 1, b = 2, c = 0, d = 1, e = 1, f = 0, g = 0, y W representa CH_3CO_2 o CF_3CO_2 ;

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

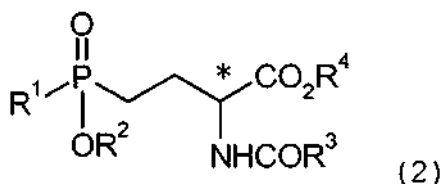
vi) a = 3, b = 0, c = 5, d = 3, e = 1, f = 1, g = 0, Y representa cloro (Cl), bromo (Br), o yodo (I).

Efecto de la invención

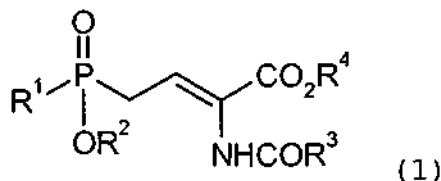
Con el proceso para la producción de acuerdo con la presente invención, se puede producir un ácido aminofosfinilbutanoico ópticamente activo que es importante como compuesto intermedio de un compuesto que es útil en un herbicida tal como L-AHPB con una buena eficacia y una pureza óptica elevada.

El mejor modo para realizar la invención

La presente invención es un proceso para producir ácidos aminofosfinilbutanoicos ópticamente activos representados con la fórmula (2)



(en la fórmula (2), R^1 representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, R^2 representa átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, R^3 representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo arilo, un grupo ariloxi, o un grupo benciloxi, y R^4 representa átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono; y * representa un átomo de carbono asimétrico). En el proceso para la producción de acuerdo con la presente invención, el ácido aminofosfinilbutanoico ópticamente activo representado con la fórmula anterior (2) se obtiene por hidrogenación asimétrica de un compuesto representado con la fórmula (1)



(en la fórmula (1), R¹ representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, R² representa átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, R³ representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo arilo, un grupo ariloxi, o un grupo benciloxi, y R⁴ representa átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono) en presencia de un complejo de fosfina ópticamente activa-rutenio.

Se explican los grupos, representados por R¹, R², R³, y R⁴ en el compuesto representado con la fórmula (1), usados en la presente invención y los ácidos aminofosfinilbutanoicos ópticamente activos, representados con la fórmula (2), producidos con la presente invención.

Ejemplos específicos del grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono en R¹, R², R³ y R⁴ incluyen grupo metilo, grupo etilo, grupo n-propilo, grupo isopropilo, grupo n-butilo, grupo 2-butilo, grupo isobutilo, y grupo t-butilo.

Ejemplos específicos del grupo alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono en R³ incluyen grupo metoxi, grupo etoxi, grupo n-propoxi, grupo isopropoxi, grupo n-butoxi, grupo 2-butoxi, grupo isobutoxi, y grupo t-butoxi. Ejemplos específicos del grupo arilo en R³ incluyen grupo fenilo, grupo naftilo, y grupo antrilo. Ejemplos específicos del grupo ariloxi en R³ incluyen grupo feniloxi, grupo naftiloxi, y grupo antriloxi.

El compuesto representado con la fórmula (1) se puede sintetizar, por ejemplo, con el método que se describe en el documento JP-A N° Sho62-226993 o J. Org. Chem., 56, 1783 (1991).

Además, un compuesto en el que R¹ es grupo metilo, R² y R⁴ son átomo de hidrógeno, y R³ es un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, o un grupo benciloxi es preferente entre los compuestos representados con la fórmula (1).

Ejemplos específicos de los compuestos representados con la fórmula (1) incluyen los compuestos que se muestran a continuación.

ácido 2-acetilamino-4-(hidroximetilfosfinil)-2-butenico,
 ácido 2-acetilamino-4-(etoxi(metil)fosfinil)-2-butenico,
 ácido 2-propionilamino-4-(hidroximetilfosfinil)-2-butenico,
 ácido 2-benzonilamino-4-(hidroximetilfosfinil)-2-butenico,
 ácido 2-t-butoxicarbonilamino-4-(hidroximetilfosfinil)-2-butenico,
 ácido 2-benciloxycarbonilamino-4-(hidroximetilfosfinil)-2-butenico,
 ácido 2-propionilamino-4-(metoxi(metil)fosfinil)-2-butenico,
 ácido 2-benzoilamino-4-(metoxi(metil)fosfinil)-2-butenico,
 ácido 2-benzoilamino-4-(etoxi(metil)fosfinil)-2-butenico,
 ácido 2-t-butoxicarbonilamino-4-(metoxi(metil)fosfinil)-2-butenico,
 éster de metilo del ácido 2-acetilamino-4-(hidroximetilfosfinil)-2-butenico,
 éster de metilo del ácido 2-propionilamino-4-(hidroximetilfosfinil)-2-butenico,
 éster de metilo del ácido 2-benzoilamino-4-(hidroximetilfosfinil)-2-butenico,
 éster de metilo del ácido 2-t-butoxicarbonilamino-4-(hidroximetilfosfinil)-2-butenico,
 éster de metilo del ácido 2-benciloxycarbonilamino-4-(hidroximetilfosfinil)-2-butenico,
 éster de metilo del ácido 2-propionilamino-4-(metoxi(metil)fosfinil)-2-butenico,
 éster de metilo del ácido 2-benzoilamino-4-(metoxi(metil)fosfinil)-2-butenico,
 éster de metilo del ácido 2-t-butoxicarbonilamino-4-(metoxi(metil)fosfinil)-2-butenico,
 éster de etilo del ácido 2-acetilamino-4-(hidroximetilfosfinil)-2-butenico,
 éster de etilo del ácido 2-propionilamino-4-(hidroximetilfosfinil)-2-butenico,
 éster de etilo del ácido 2-benzoilamino-4-(hidroximetilfosfinil)-2-butenico,
 éster de etilo del ácido 2-t-butoxicarbonilamino-4-(hidroximetilfosfinil)-2-butenico,
 éster de etilo del ácido 2-benciloxycarbonilamino-4-(hidroximetilfosfinil)-2-butenico,
 éster de etilo del ácido 2-propionilamino-4-(metoxi(metil)fosfinil)-2-butenico,
 éster de etilo del ácido 2-benzoilamino-4-(metoxi(metil)fosfinil)-2-butenico,
 éster de etilo del ácido 2-t-butoxicarbonilamino-4-(metoxi(metil)fosfinil)-2-butenico,
 éster de metilo del ácido 2-benciloxycarbonilamino-4-(etoxi(metil)fosfinil)-2-butenico,
 éster de etilo del ácido 2-benciloxycarbonilamino-4-(etoxi(metil)fosfinil)-2-butenico,
 éster de metilo del ácido 2-t-butoxicarbonilamino-4-(etoxi(metil)fosfinil)-2-butenico,
 éster de etilo del ácido 2-t-butoxicarbonilamino-4-(etoxi(metil)fosfinil)-2-butenico,

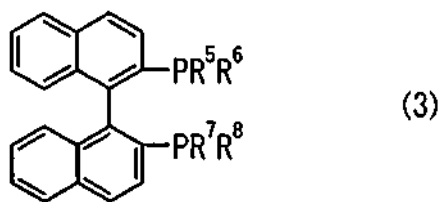
éster de metilo del ácido 2-benzoilamino-4-(etoxi(metil)fosfinil)-2-butenico,
 éster de etilo del ácido 2-benzoilamino-4-(etoxi(metil)fosfinil)-2-butenico,
 éster de metilo del ácido 2-acetilamino-4-(etoxi(metil)fosfinil)-2-butenico, y
 éster de etilo del ácido 2-acetilamino-4-(etoxi(metil)fosfinil)-2-butenico.

El complejo de fosfina ópticamente activa-rutenio usado en la presente invención incluye un complejo obtenido a partir de un compuesto de rutenio, compuesto de fosfina ópticamente activa, y, si se desea, un compuesto coordinado orgánico neutro o un compuesto de amina.

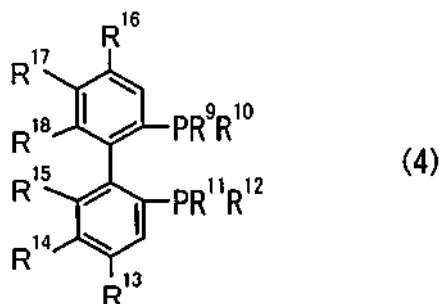
El compuesto de rutenio que se ha descrito anteriormente puede ser un compuesto de rutenio usado normalmente en esta técnica, y es un haluro de rutenio a modo de ejemplo tal como RuCl_3 , RuBr_3 , y RuI_3 , y sus hidratos, y un complejo tal como $(\text{RuCl}_2(\text{benceno}))_2$, $(\text{RuBr}_2(\text{benceno}))_2$, $(\text{RuI}_2(\text{benceno}))_2$, $(\text{RuCl}_2(\text{p-cimeno}))_2$, $(\text{RuBr}_2(\text{p-cimeno}))_2$, $(\text{RuI}_2(\text{p-cimeno}))_2$, $(\text{RuCl}_2(\text{cod}))_n$, $(\text{RuBr}_2(\text{cod}))_n$, y $(\text{RuI}_2(\text{cod}))_n$. (El "cod" que se ha descrito anteriormente representa 1,5-ciclooctadieno. Lo mismo se aplica en lo sucesivo en el presente documento.)

El compuesto de fosfina ópticamente activa que se ha descrito anteriormente puede ser un compuesto de fosfina ópticamente activa usado normalmente en esta técnica, y su ejemplo incluye un compuesto de fosfina que tiene propiedad de coordinación bidentada, y además preferentemente un compuesto de fosfina ópticamente activa que tiene asimetría axial.

En la presente invención, el compuesto de fosfina ópticamente activa usado para obtener el complejo de fosfina ópticamente activa-rutenio que se ha descrito anteriormente es una sustancia de fosfina ópticamente activa representada con la fórmula (3)



(en la fórmula (3), cada uno de R^5 , R^6 , R^7 , y R^8 representa independientemente un grupo fenilo que puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado entre un grupo que consiste en átomo de halógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo ciclopentilo, o un grupo ciclohexilo) o una sustancia de fosfina ópticamente activa representada con la fórmula (4)



(en la fórmula (4), cada uno de R^9 , R^{10} , R^{11} y R^{12} representa independientemente un grupo fenilo que puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado entre un grupo que consiste en átomo de halógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo ciclopentilo, o un grupo ciclohexilo; R^{13} , R^{14} , R^{16} y R^{17} representan independientemente átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, un grupo alcoxi, un grupo aciloxi, átomo de halógeno, un grupo haloalquilo, o un grupo dialquilamino, y R^{15} y R^{18} representan un grupo alquilo, un grupo alcoxi, un grupo aciloxi, átomo de halógeno, un grupo haloalquilo, o un grupo dialquilamino; dos de R^{13} , R^{14} y R^{15} pueden formar una cadena de metileno que puede tener un sustituyente o un grupo (poli)metilendioxi que puede tener un sustituyente y dos de R^{16} , R^{17} y R^{18} pueden formar una cadena de metileno que puede tener un sustituyente o un grupo (poli)metilendioxi que puede tener un sustituyente; y además, R^{15} y R^{18} pueden formar una cadena de metileno que puede tener un sustituyente o un grupo (poli)metilendioxi que puede tener un sustituyente.

En lo sucesivo en el presente documento, se explica cada sustituyente en las fórmulas (3) y (4).

En las fórmulas (3) y (4), "un grupo fenilo que puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado entre un grupo que consiste en átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior, y un grupo alcoxi inferior" representado por R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , y R^{12} es grupo fenilo o un grupo fenilo sustituido con un sustituyente, y el sustituyente es átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior, o un grupo alcoxi inferior. Un ejemplo del grupo fenilo sustituido con un sustituyente incluye un grupo fenilo en el que uno o dos átomos de hidrógeno del grupo fenilo están sustituidos con el sustituyente que se ha descrito anteriormente. En el caso en el que el sustituyente que se ha descrito anteriormente estos o más, éstos pueden ser iguales o pueden ser diferentes.

Ejemplos del átomo de halógeno como el sustituyente que se ha descrito anteriormente incluyen átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo, y átomo de yodo, y particularmente átomo de flúor es preferente. Ejemplos del grupo alquilo inferior que se ha descrito anteriormente son un grupo alquilo lineal, uno ramificado, o uno cíclico que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, preferentemente de 1 a 4 átomos de carbono. Además, ejemplos del grupo alcoxi inferior que se ha descrito anteriormente son un grupo alcoxi lineal, uno ramificado, o uno cíclico que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, preferentemente de 1 a 4 átomos de carbono.

Con respecto al grupo alquilo inferior como un sustituyente en el grupo fenilo en R^5 , R^6 , R^7 , y R^8 , por ejemplo, se usa a modo de ejemplo un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono que puede ser una cadena lineal o ramificada tal como grupo metilo, grupo etilo, grupo n-propilo, grupo isopropilo, grupo n-butilo, grupo isobutilo, grupo 2-butilo, y grupo terc-butilo. Con respecto al grupo alcoxi inferior como el sustituyente, por ejemplo, se usa a modo de ejemplo un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono que puede ser una cadena lineal o ramificada tal como grupo metoxi, grupo etoxi, grupo n-propoxi, grupo isopropoxi, grupo n-butoxi, grupo isobutoxi, grupo 2-butoxi, y grupo t-butoxi. Con respecto al átomo de halógeno como el sustituyente, por ejemplo, se usa a modo de ejemplo átomo de halógeno tal como átomo de cloro, átomo de bromo, y átomo de flúor. Ejemplos específicos del grupo representado por R^5 , R^6 , R^7 , y R^8 incluyen grupo fenilo, grupo p-tolilo, grupo m-tolilo, grupo 3,5-xililo, grupo p-t-butilfenilo, grupo p-metoxifenilo, grupo 4-metoxi-3,5-di(t-butil)fenilo, grupo 4-metoxi-3,5-dimetilfenilo, grupo p-clorofenilo, grupo ciclopentilo, y grupo ciclohexilo.

Ejemplos específicos del compuesto de fosfina ópticamente activa representado con la fórmula (3) incluyen

2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (en lo sucesivo en el presente documento denominado binap),
2,2'-bis(di(p-tolil)fosfino)-1,1'-binaftilo (en lo sucesivo en el presente documento denominado t-binap),
2,2'-bis(di(m-tolil)fosfino)-1,1'-binaftilo,
2,2'-bis(di(3,5-xilil)fosfino)-1,1'-binaftilo (en lo sucesivo en el presente documento denominado dm-binap),
2,2'-bis(di(p-t-butilfenil)fosfino)-1,1'-binaftilo,
2,2'-bis(di(p-metoxifenil)fosfino)-1,1'-binaftilo,
2,2'-bis(di(3,5-di-t-butil-4-metoxifenil)fosfino)-1,1'-binaftilo,
2,2'-(bis(di(ciclopentil)fosfino)-1,1'-binaftilo, y
2,2'-bis(di(ciclohexil)fosfino)-1,1'-binaftilo. Entre estos, es más preferente binap o t-binap.

Con respecto al grupo alquilo inferior como un sustituyente en el grupo fenilo en R^9 a R^{12} , por ejemplo, se usa a modo de ejemplo un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono que puede ser una cadena lineal o ramificada tal como grupo metilo y grupo terc-butilo. Con respecto al grupo alcoxi inferior como el sustituyente, por ejemplo, se usa a modo de ejemplo un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono que puede ser una cadena lineal o ramificada tal como grupo metoxi y grupo terc-butoxi. Con respecto al átomo de halógeno como el sustituyente, por ejemplo, se usa a modo de ejemplo átomo de cloro, átomo de bromo, y átomo de flúor. Estos sustituyentes pueden sustituir una pluralidad de sitios en el grupo fenilo.

Ejemplos específicos como R^9 , R^{10} , R^{11} , y R^{12} incluyen grupo fenilo, grupo p-tolilo, grupo m-tolilo, grupo o-tolilo, grupo 3,5-xililo, grupo 3,5-di-t-butilfenilo, grupo p-t-butilfenilo, grupo p-metoxifenilo, grupo 3,5-di-t-butil-4-metoxifenilo, grupo p-clorofenilo, grupo m-fluorofenilo, grupo ciclopentilo, y grupo ciclohexilo.

Con respecto al grupo alquilo representado por R^{13} a R^{18} , por ejemplo, se usa a modo de ejemplo un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono que puede ser una cadena lineal o ramificada tal como grupo metilo y grupo t-butilo. Con respecto al grupo alcoxi, por ejemplo, se usa a modo de ejemplo un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono que puede ser una cadena lineal o ramificada tal como grupo metoxi y grupo t-butoxi. Con respecto al grupo aciloxi, por ejemplo, se usa a modo de ejemplo grupo acetoxi, grupo propanoiloxi, grupo trifluoroacetoxi, y grupo benzoiloxi. Con respecto al átomo de halógeno, por ejemplo, se usa a modo de ejemplo átomo de cloro, átomo de bromo, y átomo de flúor. Con respecto al grupo haloalquilo, por ejemplo, se usa a modo de ejemplo un grupo haloalquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono tal como grupo trifluorometilo. Con respecto al grupo dialquilamino, por ejemplo, se usa a modo de ejemplo grupo dimetilamino y grupo dietilamino.

La cadena de metileno en "una cadena de metileno que puede tener un sustituyente" en el caso que forman una cadena de metileno que puede tener un sustituyente en dos de R^{13} , R^{14} y R^{15} , el caso de formar una cadena de metileno que puede tener un sustituyente en dos de R^{16} , R^{17} y R^{18} , y en el caso de formar una cadena de metileno que puede tener un sustituyente en dos de R^{15} y R^{18} es preferentemente una cadena de metileno que tiene de 3 a 5 átomos de carbono, y sus ejemplos específicos incluyen grupo trimetileno, grupo tetrametileno, y grupo

pentametileno. Además, el sustituyente en "una cadena de metileno que puede tener un sustituyente" incluye un grupo alquilo y átomo de halógeno, y sus ejemplos específicos incluyen el grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono tal como se ha descrito anteriormente (por ejemplo, grupo metilo, grupo etilo, grupo n-propilo, grupo isopropilo, grupo n-butilo, grupo isobutilo, grupo 2-butilo, grupo terc-butilo, etc.), átomo de cloro, átomo de bromo, y átomo de flúor.

El grupo (poli)metilendioxi en "un grupo (poli)metilendioxi que puede tener un sustituyente" en el caso de formar un grupo (poli)metilendioxi que puede tener un sustituyente en dos de R^{13} , R^{14} y R^{15} , en el caso de formar un grupo (poli)metilendioxi que puede tener un sustituyente en dos de R^{16} , R^{17} y R^{18} , y en el caso de formar un grupo (poli)metilendioxi que puede tener un sustituyente en dos de R^{15} y R^{18} es preferiblemente un grupo (poli)metilendioxi que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, y sus ejemplos específicos incluyen grupo metilendioxi, grupo etilendioxi, y grupo trimetilendioxi. Además, el sustituyente en "un grupo (poli)metilendioxi que puede tener un sustituyente" incluye un grupo alquilo y átomo de halógeno, y sus ejemplos específicos incluyen el grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono tal como se ha descrito anteriormente (por ejemplo, grupo metilo, grupo etilo, grupo n-propilo, grupo isopropilo, grupo n-butilo, grupo isobutilo, grupo 2-butilo, grupo terc-butilo, etc.), átomo de cloro, átomo de bromo, y átomo de flúor. Los grupos específicos del grupo (poli)metilendioxi sustituido con un grupo alquilo o átomo de halógeno incluyen grupo propano-2,2-diildioxi, grupo butano-2,3-diildioxi, y grupo difluorometilendioxi.

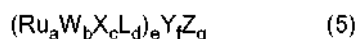
Los ejemplos específicos del compuesto de fosfina ópticamente activa representado con la fórmula (4) no se limitan a los siguientes compuestos, pero incluyen

2,2'-bis(difenilfosfino)-5,5',6,6',7,7',8,8'-octahidro-1,1'-binaftilo,
 2,2'-bis(di-p-tolilfosfino)-5,5',6,6',7,7',8,8'-octahidro-1,1'-binaftilo,
 2,2'-bis(di-m-tolilfosfino)-5,5',6,6',7,7',8,8'-octahidro-1,1'-binaftilo,
 2,2'-bis(di-3,5-xililfosfino)-5,5',6,6',7,7',8,8'-octahidro-1,1'-binaftilo,
 2,2'-bis(di-p-butilfenilfosfino terciario)-5,5',6,6',7,7',8,8'-octahidro-1,1'-binaftilo,
 2,2'-bis(di-p-metoxifenilfosfino)-5,5',6,6',7,7',8,8'-octahidro-1,1'-binaftilo,
 2,2'-bis(di-p-clorofenilfosfino)-5,5',6,6',7,7',8,8'-octahidro-1,1'-binaftilo,
 2,2'-bis(diciclopentilfosfino)-5,5',6,6',7,7',8,8'-octahidro-1,1'-binaftilo,
 2,2'-bis(diciclohexilfosfino)-5,5',6,6',7,7',8,8'-octahidro-1,1'-binaftilo,
 ((4,4'-bi-1,3-benzodioxol)-5,5'-diil)bis(difenilfosfina) (en lo sucesivo en el presente documento denominado segphos),
 ((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),
 ((4,4'-bi-1,3-benzodioxol)-5,5'-diil)bis(bis(4-metoxifenil)fosfina),
 ((4,4'-bi-1,3-benzodioxol)-5,5'-diil)bis(diciclohexilfosfina),
 ((4,4'-bi-1,3-benzodioxol)-5,5'-diil)bis(bis(3,5-di-t-butilfenil)fosfina),
 2,2'-bis(difenilfosfino)-4,4',6,6'-tetrametil-5,5'-dimetoxi-1,1'-bifenilo,
 2,2'-bis(di-p-metoxifenilfosfino)-4,4',6,6'-tetrametil-5,5'-dimetoxi-1,1'-bifenilo,
 2,2'-bis(difenilfosfino)-4,4',6,6'-tetra(trifluorometil)-5,5'-dimetil-1,1'-bifenilo,
 2,2'-bis(difenilfosfino)-4,6-di(trifluorometil)-4',6'-dimetil-5'-metoxi-1,1'-bifenilo,
 2-diciclohexilfosfino-2'-difenilfosfino-4,4',6,6'-tetrametil-5,5'-dimetoxi-1,1'-bifenilo,
 2,2'-bis(difenilfosfino)-6,6'-dimetil-1,1'-bifenilo,
 2,2'-bis(difenilfosfino)-4,4',6,6'-tetrametil-1,1'-bifenilo,
 2,2'-bis(difenilfosfino)-3,3',6,6'-tetrametil-1,1'-bifenilo,
 2,2'-bis(difenilfosfino)-4,4'-difluoro-6,6'-dimetil-1,1'-bifenilo,
 2,2'-bis(difenilfosfino)-4,4'-bis(dimetilamino)-6,6'-dimetil-1,1'-bifenilo,
 2,2'-bis(di-p-tolilfosfino)-6,6'-dimetil-1,1'-bifenilo,
 2,2'-bis(di-o-tolilfosfino)-6,6'-dimetil-1,1'-bifenilo,
 2,2'-bis(di-m-fluorofenilfosfino)-6,6'-dimetil-1,1'-bifenilo,
 1,11-bis(difenilfosfino)-5,7-dihidrobenzo(c,e)oxepino,
 2,2'-bis(difenilfosfino)-6,6'-dimetoxi-1,1'-bifenilo,
 2,2'-bis(difenilfosfino)-5,5',6,6'-tetrametoxi-1,1'-bifenilo,
 2,2'-bis(di-p-tolilfosfino)-6,6'-dimetoxi-1,1'-bifenilo, y
 2,2'-bis(difenilfosfino)-4,4',5,5',6,6'-hexametoxi-1,1'-bifenilo.

Además, ejemplos del compuesto de fosfina ópticamente activa que se pueden usar en la presente invención distintos al compuesto representado con las fórmulas (3) y (4) incluyen N,N-dimetil-1-(1',2'-bis(difenilfosfino)ferrocenil)etilamina, 2,3-bis(difenilfosfino)butano, 1-ciclohexil-1,2-bis(difenilfosfino)etano, 2,3-O-isopropiliden-2,3-dihidroxi-1,4-bis(difenilfosfino)butano, 1,2-bis((o-metoxifenil)fenilfosfino)etano, 1,2-bis(2,5-dimetilfosforano)benceno, 1,2-bis(2,5-diisopropilfosforano)benceno, 1,2-bis(2,5-dimetilfosforano)etano, 1-(2,5-dimetilfosforano)-2-(difenilfosfino)benceno, 5,6-bis(difenilfosfino)-2-norborneno, N,N'-bis(difenilfosfino)-N,N'-bis(1-feniletil)etilendiamina, 1,2-bis(difenilfosfino)propano, y 2,4-bis(difenilfosfino)pentano. El compuesto de fosfina ópticamente activa que se puede usar en la presente invención no se limita a estos en absoluto.

Además, ejemplos del compuesto coordinado orgánico neutro abusar con el deseo de obtener el complejo ópticamente activo-rutenio de acuerdo con la presente invención incluyen dieno no conjugado tal como 1,5-ciclooctadieno (en lo sucesivo en el presente documento denominado cod) y norbornadieno (en lo sucesivo en el presente documento denominado nbd); un derivado de benceno tal como benceno, p-cimeno, y mesitileno; N,N-dimetilformamida; y acetonitrilo, y ejemplos del compuesto de amina incluyen una trialkilamina inferior (por ejemplo, trimetilamina, trietilamina, etc.), una dialquilamina inferior (por ejemplo, dimetilamina, dietilamina, etc.), y piridina.

El complejo de fosfina ópticamente activa-rutenio usado en la presente invención es preferentemente un complejo representado con la siguiente fórmula (5)



(en la fórmula (5), L representa la sustancia de fosfina ópticamente activa representada con las fórmulas (3) o (4) que se han descrito anteriormente; X representa cloro (Cl), bromo (Br), o yodo (I); y además, combinaciones de valores representados por a, b, c, d, e, f, y g y las sustancias que se representan con W, Y, y Z son cualquiera de las combinaciones que se enumeran en i) a vi)).

i) a = 2, b = 0, c = 4, d = 2, e = 1, f = 1, g = 0, e Y representa N(CH₂CH₃)₃.

ii) a = 1, b = 1, c = 1, d = 1, e = 1, f = 1, g = 0, W representa benceno, p-cimeno, ormesitileno, e Y representa cloro (Cl), bromo (Br), o yodo (I).

iii) a = 1, b = 0, c = 1, d = 1, e = 2, f = 3, g = 1, Y representa (μ-Cl), (μ-Br), o (μ-I), y Z representa (CH₃)₂NH₂ o (CH₃CH₂)₂NH₂.

iv) a = 1, b = 2, c = 0, d = 1, e = 1, f = 0, g = 0, y W representa CH₃CO₂ o CF₃CO₂.

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

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

Ejemplos del complejo de fosfina ópticamente activa-rutenio usado en la presente invención son los siguientes. Sin embargo, no se limitan a estos. Ru(OAc)₂(L*), Ru(OCOCF₃)(L*), Ru₂Cl₄(L*)₂NEt₃, ((RuCl(L*))₂(μ-Cl)₃) (Me₂NH₂), ((RuCl(L*))₂(μ-Cl)₃) (Et₂NH₂), RuCl₂(L*), RuBr₂(L*), RuI₂(L*), RuCl₂(L*)(piridina)₂, RuBr₂(L*)(piridina)₂, RuI₂(L*)(piridina)₂, (RuCl (benceno) (L*))Cl, (RuBr (benceno) (L*))Br, (RuI (benceno) (L*))I, (RuCl (p-cimeno) (L*))Cl, (RuBr (p-cimeno) (L*))Br, (RuI (p-cimeno) (L*))I, (RuCl (mesitileno) (L*))Cl, (RuBr (mesitileno) (L*))Br, (RuI (mesitileno) (L*))I, (Ru(L*)(OTf)₂, (Ru(L*)(BF₄)₂, (Ru(L*)(ClO₄)₂, (Ru(L*)(SbF₆)₂, (Ru(L*)(PF₆)₂, Ru₃Cl₅(L*)₃, y RuHCl(L*)₂ (En la siguiente descripción y en los ejemplos en los que se han descrito anteriormente del complejo de fosfina ópticamente activa-rutenio, L* representa compuesto de fosfina ópticamente activa, Ac representa grupo acetilo, Et representa grupo etilo, Me representa grupo metilo, y Tf representa grupo trifluorometanosulfonilo).

El complejo de fosfina ópticamente activa-rutenio usado en la presente invención se produce usando un método bien conocido. Por ejemplo, se puede preparar calentando a reflujo en (Ru(cod)Cl₂)_n y compuesto de fosfina ópticamente activa en un disolvente de tolueno en presencia de trialkilamina tal como se describe en J. Chem. Soc., Chem. Commun., 922 (1985). Además, se puede preparar calentando a reflujo en (Ru(benceno)Cl₂)₂ y compuesto de fosfina ópticamente activa en tetrahidrofurano en presencia de dialquilamina con el método que se describe en el documento JP-A N° Heill-269185. Además, se puede preparar calentando a reflujo en (Ru(p-cimeno)I₂)₂ y compuesto de fosfina ópticamente activa en cloruro de metileno y etanol con el método que se describen en J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1208 (1989).

La reacción de hidrogenación asimétrica realizada en el proceso para la producción de acuerdo con la presente invención es una reacción de adición de hidrógeno, y se puede realizar una reacción del compuesto representado en la fórmula (1) con gas hidrógeno en presencia del complejo de fosfina ópticamente activa-rutenio. La cantidad del complejo de fosfina ópticamente activa-rutenio usado difiere dependiendo de la condición de reacción, el tipo del complejo de fosfina ópticamente activa-rutenio, etc. Sin embargo, normalmente es de 1/50 a 1/100000 en una relación molar a ácidos aminofosfinilbutenoicos representados con la fórmula (1), y preferentemente en el intervalo de aproximadamente 1/200 a 1/10000.

Además, la hidrogenación de acuerdo con la presente invención se puede realizar preferentemente en un disolvente. El disolvente es preferentemente un disolvente que puede disolver un sustrato y un catalizador, y sus ejemplos específicos incluyen hidrocarburos aromáticos tales como tolueno y xileno; hidrocarburos alifáticos tales como hexano y heptanos; hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno y clorobenceno; éteres tales como éter dietílico, tetrahidrofurano, y 1,4-dioxano; alcoholes tales como metanol, etanol, isopropanol, y n-butanol; ésteres tales como acetato de etilo y acetato de butilo; nitrilos tales como acetonitrilo; amidas tales como N,N-dimetilformamida y N-metilpirrolidona; aminas tales como piridina y trietilamina; y agua. Cada uno de estos disolventes se puede usar independientemente o se pueden mezclar y usar dos o más. La cantidad del disolvente usado se puede seleccionar apropiadamente dependiendo de la condición de reacción, etc.

La presión de hidrógeno en la hidrogenación de acuerdo con la presente invención normalmente es de aproximadamente 0,1 a 10 MPa, y preferentemente de 1 a 5 MPa. La temperatura de reacción difiere normalmente dependiendo del tipo de catalizador, etc. Sin embargo, es normalmente de aproximadamente 5 a 150 °C, y preferentemente de aproximadamente 30 a 100 °C. El tiempo de reacción difiere naturalmente dependiendo de la condición de reacción. Sin embargo, normalmente es de aproximadamente 5 a 30 horas.

Además, se puede usar un compuesto básico en la presente invención dependiendo de la necesidad. El compuesto básico usado en la presente invención no está limitado especialmente, pero incluye carbonato de un metal alcalino o un metal alcalinotérreo tal como un carbonato de litio, carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de rubidio, carbonato de cesio, carbonato de magnesio, carbonato de calcio, y carbonato de bario; alcóxido de metal alcalino o fenóxido de metal alcalino tales como metóxido sódico, etóxido sódico, fenóxido sódico, t-butoxido sódico, metóxido potásico, etóxido potásico, fenóxido potásico, t-butoxido potásico, metóxido de litio, etóxido de litio, fenóxido de litio, y t-butoxido de litio; hidróxido de un metal alcalino o de un metal alcalinotérreo tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de litio, hidróxido de bario, e hidróxido de calcio.

La cantidad del compuesto básico usado es de aproximadamente 0,05 a 2 veces en moles, y preferentemente de aproximadamente 0,1 a 1,5 veces en moles basada en el número de moles del compuesto representado con la fórmula (1).

Los ácidos aminofosfinilbutanoicos ópticamente activos representados en la fórmula (2) se obtienen de la manera que se ha descrito anteriormente. Con respecto a la configuración del compuesto, se puede producir isómero R o un isómero S seleccionando apropiadamente la configuración de la fosfina ópticamente activa del complejo de fosfina ópticamente activa-rutenio usado.

Ejemplos

La presente invención se ilustrará ahora más específicamente a modo de los Ejemplos siguientes, aunque la presente invención no se limita de este modo en absoluto. Además, la condición analítica en los Ejemplos es tal como sigue a continuación.

(Condición Analítica)

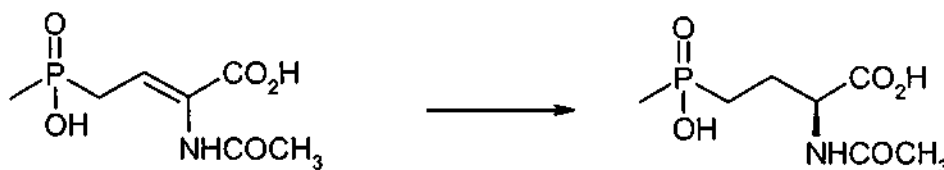
Tasa de conversión: RMN ^1H y una columna ODS

Pureza óptica: una columna quiral

(Ejemplo 1)

Producción de

ácido (S)-2-acetilamino-4-hidroximetilfosfinilbutanoico



ácido (Z)-2-acetilamino-4-hidroximetilfosfinil-2-butenoico (4,0 g, 18 mmol), (RuCl(p-cimeno)((S)-binap)Cl (8,4 mg, 0,009 mmol) y metanol (20 ml) se añadieron a un autoclave de 200 ml, y se realizó una sustitución de nitrógeno y una sustitución de hidrógeno. La temperatura en el autoclave se estableció en 70 °C, se cargó gas hidrógeno a 1 MPa, y la solución de reacción se agitó a la misma temperatura durante 5 horas. Una parte de la solución de reacción se tomó como una muestra. Después de finalización de la reacción se confirmó con análisis de cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) en la muestra, la solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se purgó hidrógeno, y a continuación la solución de reacción se llevó a un matraz de 100 ml. Después de retirar metanol al vacío y añadir agua (20 ml), la fase acuosa se lavó con tolueno (10 ml) dos veces y se obtuvieron 24,6 g de

ácido (S)-2-acetilamino-4-hidroximetilfosfinilbutanoico como una solución. La pureza óptica del ácido (S)-2-acetilamino-4-hidroximetilfosfinilbutanoico obtenido fue de un 90,8 % de ee.

Además, cuando se concentró la solución obtenida anteriormente, se obtuvieron 3,8 g de un líquido viscoso de color amarillo. Además, la velocidad de conversión fue de un 100 %.

(Ejemplos 2 a 4)

Producción de
ácido (S)-2-acetilamino-4-hidroximetilfosfinilbutanoico

Se realizó de la misma manera que el Ejemplo 1 excepto en que la cantidad usada de (RuCl(p-cimeno))((S)-binap)Cl fue dos veces y el tiempo de reacción y la temperatura de reacción cambiaron tal como se muestra en la Tabla 1. Estos resultados se muestran en la Tabla 1 que sigue a continuación. Además, la velocidad de conversión fue de un 100 % en todos los ejemplos.

(Tabla 1)

EJEMPLO	TEMPERATURA DE REACCIÓN	TIEMPO DE REACCIÓN	PUREZA ÓPTICA(ee)
2	60 °C	17 HORAS	91,7 %
3	70 °C	17 HORAS	92,8 %
4	90 °C	17 HORAS	91,0 %

(Ejemplo 5)

Producción de
ácido (R)-2-acetilamino-4-hidroximetilfosfinilbutanoico



ácido (Z)-2-acetilamino-4-hidroximetilfosfinil-2-butenico (4,0 g, 18 mmol), (RuCl((R)-segphos)₂(μ-Cl)₃(Et₂NH₂)) (0,150 g, 0,09 mmol) y metanol (40 ml) se añadieron a un autoclave de 200 ml, y se realizó una sustitución de nitrógeno y una sustitución de hidrógeno. La temperatura en el autoclave se estableció en 70 °C, se cargó gas hidrógeno a 1 MPa, y la solución de reacción se agitó a la misma temperatura durante 5 horas. Una parte de la solución de reacción se tomó como una muestra. Después de finalización de la reacción se confirmó con análisis de HPLC en la muestra, la solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se liberó hidrógeno, y a continuación la solución de reacción se llevó a un matraz de 100 ml. Después de retirar metanol al vacío y añadir agua (20 ml), la fase acuosa se lavó con tolueno (10 ml) dos veces y se obtuvo

ácido (R)-2-acetilamino-4-hidroximetilfosfinilbutanoico como una solución. La pureza óptica del

ácido (R)-2-acetilamino-4-hidroximetilfosfinilbutanoico obtenido fue de un 92,8 % de ee. Además, la velocidad de conversión fue de un 100 %.

(Ejemplo 6)

Producción de
ácido (S)-2-acetilamino-4-hidroximetilfosfinilbutanoico

Se realizó de la misma manera que el Ejemplo 1 excepto en que la cantidad usada de (RuCl(p-cimeno))((S)-binap)Cl fue dos veces y se añadió 1 equivalente de metóxido sódico (NaOMe) a un sustrato hidrogenado en el sistema de reacción. Como resultado,

se obtuvo ácido (S)-2-acetilamino-4-hidroximetilfosfinilbutanoico con una pureza óptica de un 95,3 % de ee. Además, la velocidad de conversión fue de un 100 %.

(Ejemplos 7 a 9)

Producción de
ácido (R)-2-acetilamino-4-hidroximetilfosfinilbutanoico

Se realizó de la misma manera que el Ejemplo 1 excepto en que el complejo de fosfina ópticamente activa-rutenio se cambió y se añadieron diversos aditivos (1 equivalente al sustrato hidrogenado) en el sistema de reacción tal como se muestra en la Tabla 2. Estos resultados se muestran en la Tabla 2 que sigue a continuación. Además, la velocidad de conversión fue de un 100 % en todos los ejemplos.

5

(Tabla 2)

EJEMPLO	COMPLEJO	ADITIVO	PUREZA ÓPTICA(ee)
7	$[\text{RuCl}\{(\text{R})\text{-segphos}\}]_2(\mu\text{-Cl})_3[\text{Et}_2\text{NH}_2]$	K_2CO_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
p-cimeno			

(Ejemplo 10)

Producción de ácido (S)-2-acetilamino-4-hidroximetilfosfinilbutanoico

10

Ácido (Z)-2-acetilamino-4-hidroximetilfosfinil-2-butenico (5,0 g, 22,5 mmol), $(\text{RuCl}(\text{p-cimeno})((\text{S})\text{-binap})\text{Cl})$ (5,2 mg, 0,0056 mmol), n-butanol (10 ml), agua (15 ml), y carbonato sódico (240 mg) se añadieron a un autoclave de 100 ml, y se realizó una sustitución de nitrógeno y una sustitución de hidrógeno. La temperatura en el autoclave se estableció en 90 °C, se cargó gas hidrógeno a 1 MPa, y la solución de reacción se agitó a la misma temperatura durante 6 horas. La finalización de la reacción se confirmó tomando una parte de la solución de reacción como una muestra. La pureza óptica del

15

ácido (S)-2-acetilamino-4-hidroximetilfosfinilbutanoico obtenido fue de un 90,4 % de ee.

(Ejemplo 11)

Producción de éster de metilo del ácido (S)-2-acetilamino-4-hidroximetilfosfinilbutanoico

25

Éster de metilo del ácido (Z)-2-acetilamino-4-hidroximetilfosfinil-2-butenico (4,9 g, 19,8 mmol), $(\text{RuCl}(\text{p-cimeno})((\text{S})\text{-binap})\text{Cl})$ (1,8 mg, 0,0019 mmol) y metanol (20 ml) se añadieron a un autoclave de 100 ml, y se realizó una sustitución de nitrógeno y una sustitución de hidrógeno. La temperatura en el autoclave se estableció en 90 °C, se cargó gas hidrógeno a 1 MPa, y la solución de reacción se agitó a la misma temperatura durante 4 horas. La finalización de la reacción se confirmó tomando una parte de la solución de reacción como una muestra. La pureza óptica del

30

éster de metilo del ácido (S)-2-acetilamino-4-hidroximetilfosfinilbutanoico obtenido fue de un 90,9 % de ee.

(Ejemplo 12)

Producción de

éster de metilo del ácido (S)-2-acetilamino-4-hidroximetilfosfinilbutanoico

40

Éster de metilo del ácido (Z)-2-acetilamino-4-hidroximetilfosfinil-2-butenico (46,1 g, 185,0 mmol), $(\text{RuCl}(\text{p-cimeno})((\text{S})\text{-binap})\text{Cl})$ (1,7 mg, 0,0018 mmol) y metanol (92 ml) se añadieron a un autoclave de 300 ml, y se realizó una sustitución de nitrógeno y una sustitución de hidrógeno. La temperatura en el autoclave se estableció en 90 °C, se cargó gas hidrógeno a 1 MPa, y la solución de reacción se agitó a la misma temperatura durante 5 horas. La finalización de la reacción se confirmó tomando una parte de la solución de reacción como una muestra. La pureza óptica del

45

éster de metilo del ácido (S)-2-acetilamino-4-hidroximetilfosfinilbutanoico obtenido fue de un 90,3 % de ee.

Aplicabilidad industrial

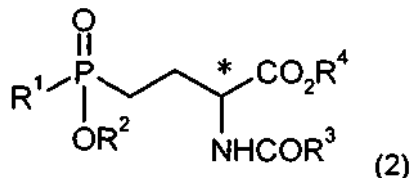
50

La presente invención es para sintetizar de forma estereoselectiva ácidos amino fosfinilbutanoicos ópticamente activos que son importantes como un compuesto intermedio del compuesto útil como un herbicida tal como L-AHPB mediante la realización de una reacción de hidrogenación asimétrica en el compuesto representado con la fórmula (1) usando un complejo de fosfina ópticamente activa-rutenio como un catalizador, y mejor como un proceso que puede sintetizar con menor gasto, buena eficacia, y alta selectividad en comparación con el proceso de síntesis convencional de una sustancia ópticamente activa.

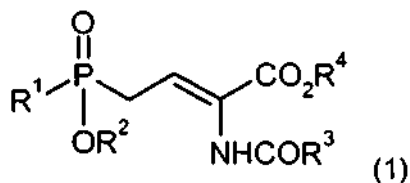
55

REIVINDICACIONES

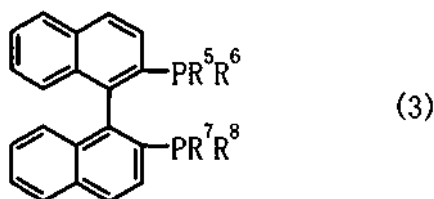
1. Un proceso para producir ácidos aminofosfinilbutanoicos ópticamente activos representados con la fórmula (2)



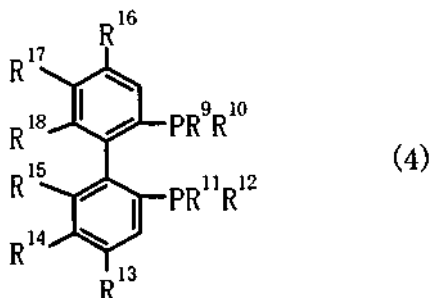
(en la fórmula (2), R^1 representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, R^2 representa átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, R^3 representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo arilo, un grupo ariloxi, o un grupo benciloxi, y R^4 representa átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono; y * representa un átomo de carbono asimétrico), que comprende hidrogenar asimétricamente un compuesto representado con la fórmula (1)



(en la fórmula (1), R^1 representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, R^2 representa átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, R^3 representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo arilo, un grupo ariloxi o un grupo benciloxi, y R^4 representa átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono) en presencia de un complejo de fosfina ópticamente activa-rutenio, en el que el compuesto de fosfina ópticamente activa que constituye el complejo de fosfina ópticamente activa-rutenio es una sustancia de fosfina ópticamente activa representada con la fórmula (3)

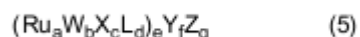


(en la fórmula (3), cada uno de R^5 , R^6 , R^7 , y R^8 representa independientemente un grupo fenilo que puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado un grupo que consiste en átomo de halógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo ciclopentilo o un grupo ciclohexilo) o la fórmula (4)



(en la fórmula (4), cada uno de R^9 , R^{10} , R^{11} y R^{12} representa independientemente un grupo fenilo que puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado entre un grupo que consiste en átomo de halógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo ciclopentilo, o un grupo ciclohexilo; R^{13} , R^{14} , R^{16} y R^{17} representan independientemente átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, un grupo alcoxi, un grupo aciloxi, átomo de halógeno, un grupo haloalquilo o un grupo dialquilamino, y R^{15} y R^{18} representan un grupo alquilo, un grupo alcoxi, un grupo aciloxi, átomo de halógeno, un grupo haloalquilo, o un grupo dialquilamino; dos de R^{13} , R^{14} y R^{15} pueden formar una cadena de metileno que puede tener un sustituyente o un grupo (poli)metilendioxi que puede tener un sustituyente; dos de R^{16} , R^{17} y R^{18} pueden formar una cadena de metileno que puede tener un sustituyente o un grupo (poli)metilendioxi que puede tener un sustituyente, y además R^{15} y R^{18} pueden formar una cadena de metileno que puede tener un sustituyente o un grupo (poli)metilendioxi que puede tener un sustituyente).

2. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el complejo de fosfina ópticamente activa-rutenio es un complejo representado con la siguiente fórmula (5)



(en la fórmula (5), L representa la sustancia de fosfina ópticamente activa representada con las fórmulas (3) o (4) tal como en la reivindicación 1; X representa cloro (Cl), bromo (Br) o yodo (I); y además, combinaciones de valores representados por a, b, c, d, e, f y g y las sustancias representadas con W, Y y Z son cualquiera de las combinaciones que se enumeran en i) a vi):

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 benceno, p-cimeno o mesitileno, e Y representa cloro (Cl), bromo (Br), o yodo (I);

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

iv) $a = 1$, $b = 2$, $c = 0$, $d = 1$, $e = 1$, $f = 0$, $g = 0$, y W representa CH_3CO_2 o CF_3CO_2 ;

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

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

3. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en el que la hidrogenación asimétrica se realiza en presencia de un compuesto básico.

4. El proceso de acuerdo con la reivindicación 3, en el que el compuesto básico se selecciona entre el grupo que consiste en un carbonato de un metal alcalino o de un metal alcalinotérreo; un alcóxido o fenóxido de un metal alcalino; y un hidróxido de un metal alcalino o de un metal alcalinotérreo.