



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 115836041 B

(45) 授权公告日 2024.09.17

(21) 申请号 202180049266.3  
 (22) 申请日 2021.07.06  
 (65) 同一申请的已公布的文献号  
 申请公布号 CN 115836041 A  
 (43) 申请公布日 2023.03.21  
 (30) 优先权数据  
 2020-122762 2020.07.17 JP  
 (85) PCT国际申请进入国家阶段日  
 2023.01.10  
 (86) PCT国际申请的申请数据  
 PCT/JP2021/025489 2021.07.06  
 (87) PCT国际申请的公布数据  
 W02022/014414 JA 2022.01.20  
 (73) 专利权人 住友化学株式会社  
 地址 日本东京都  
 (72) 发明人 利奥波德·恩帕卡·鲁特特  
 萩谷弘寿  
 (74) 专利代理机构 北京市金杜律师事务所  
 11256  
 专利代理师 杨宏军 焦成美  
 (51) Int.Cl.  
 C07D 215/08 (2006.01)  
 B01J 31/22 (2006.01)  
 C07D 231/14 (2006.01)

C07B 61/00 (2006.01)  
 C07F 15/06 (2006.01)  
 C07C 233/07 (2006.01)  
 C07C 231/12 (2006.01)  
 C07C 211/60 (2006.01)  
 C07C 209/62 (2006.01)  
 C07B 53/00 (2006.01)

(56) 对比文件

JP 2012025735 A, 2012.02.09  
 JP 2018039757 A, 2018.03.15  
 JP H07215921 A, 1995.08.15  
 WO 2013086397 A1, 2013.06.13  
 WO 2015141564 A1, 2015.09.24  
 Jun Guo. Highly Chemo-, Regio-, and Stereoselective Cobalt-Catalyzed Markovnikov Hydrosilylation of Alkynes. *Angew Chem Int Ed*. 2016, 第55卷 10835-10838.  
 Ziqing Zuo. Cobalt-Catalyzed Alkyne Hydrosilylation and Sequential Vinylsilane Hydroboration with Markovnikov Selectivity. *Angew Chem Int Ed*, 2016, 第55卷 10839-10843. (续)

审查员 王叶亭

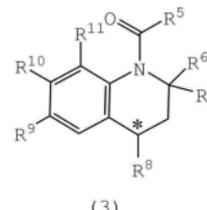
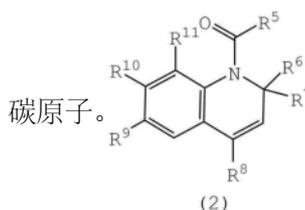
权利要求书4页 说明书29页

(54) 发明名称  
 光学活性的化合物的制造方法

(57) 摘要

本发明的目的在于提供包含光学活性的1-乙酰基-2,2,4-三甲基-1,2,3,4-四氢喹啉的、某些特定的光学活性的化合物的更高效的制造方法。本发明提供式(3)表示的光学活性的化合物的制造方法,其在手性钴络合物的存在下使式(2)表示的化合物与氢反应。式(2)中,R<sup>5</sup>表示氢原子等,R<sup>6</sup>及R<sup>7</sup>各自独立地表示氢原子等,R<sup>8</sup>表示C1-C6烷基,而且,R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>及R<sup>11</sup>各自独立地表示氢

原子等。式(3)中,R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>及R<sup>11</sup>各自表示与上文相同的含义;带有\*的碳原子表示手性碳原子。



CN 115836041 B

[接上页]

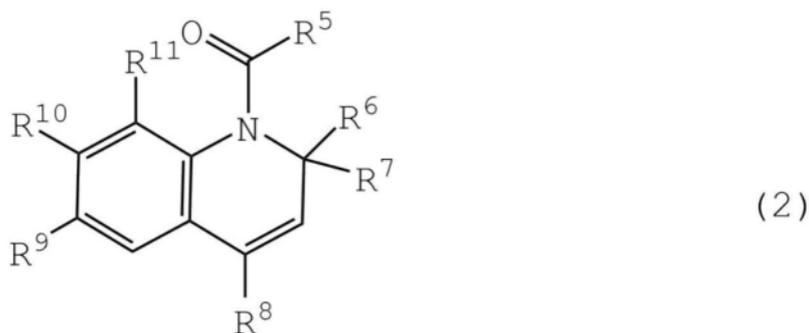
(56) 对比文件

Jun Guo.Highly Chemo- , Regio- , and Stereoselective Cobalt-Catalyzed Markovnikov Hydrosilylation of Alkynes.Angew Chem Int Ed .2016,第55卷

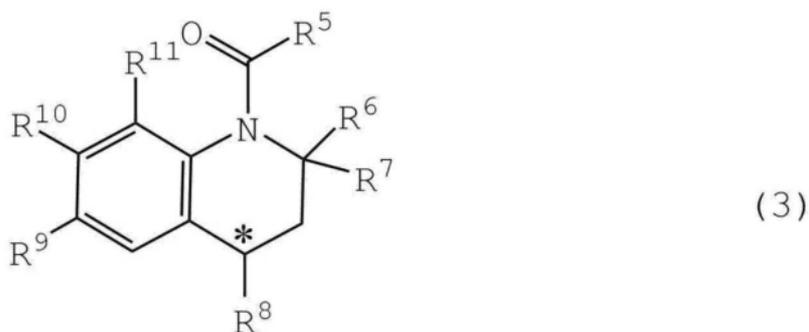
10835-10838.

Ziqing Zuo.Cobalt-Catalyzed Alkyne Hydrosilylation and Sequential Vinylsilane Hydroboration with Markovnikov Selectivity.Angew Chem Int Ed.2016,第55卷10839-10843.

1. 式 (3) 表示的光学活性的化合物的制造方法, 其在手性钴络合物的存在下使式 (2) 表示的化合物与氢反应,

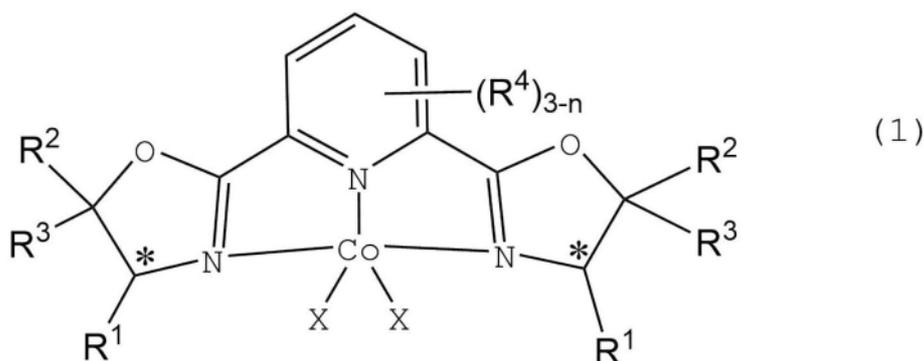


式 (2) 中,  $R^5$  表示氢原子、或可具有 1 个以上的取代基的 C1-C6 烷基,  $R^6$  及  $R^7$  各自独立地表示氢原子、或 C1-C6 烷基,  $R^8$  表示 C1-C6 烷基, 而且,  $R^9$ 、 $R^{10}$  及  $R^{11}$  各自独立地表示氢原子、卤原子、氨基、羟基、可具有 1 个以上的取代基的 C1-C6 烷基、可具有 1 个以上的取代基的 C1-C6 烷氧基、可具有 1 个以上的取代基的 C2-C7 烷基羰基、或可具有 1 个以上的取代基的 C6-C10 芳基;



式 (3) 中,  $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$  及  $R^{11}$  各自表示与上文相同的含义; 带有 \* 的碳原子表示手性碳原子,

所述手性钴络合物是使式 (1) 表示的手性钴络合物、与还原剂反应而得到的 1 价的手性钴络合物,



式 (1) 中,  $R^1$  各自独立地表示可具有 1 个以上的取代基的 C1-C10 烷基、可具有 1 个以上的取代基的 C3-C10 环烷基、或可具有 1 个以上的取代基的 C6-C10 芳基;  $R^2$  及  $R^3$  各自独立地表示氢原子、可具有 1 个以上的取代基的 C1-C10 烷基、或可具有 1 个以上的取代基的 C6-C10 芳基, 或者  $R^2$  与  $R^3$  彼此键合并与它们所键合的碳原子一起形成环;  $R^4$  表示可具有 1 个以上的取代基的 C1-C10 烷基、可具有 1 个以上的取代基的 C1-C10 烷氧基、可具有 1 个以上的取代基的 C1-

C10烷基硫基、可具有1个以上的取代基的C2-C11烷氧基羰基、可具有1个以上的取代基的C2-C11烷基羰基、可具有1个以上的取代基的C6-C10芳基、卤原子、可利用C1-C10烷基而被单烷基化或二烷基化的氨基、硝基、羟基、磺基、C1-C10烷基磺酰基、C6-C10芳基磺酰基、或卤代磺酰基；n表示0、1、2或3；在n为0或1的情况下，多个R<sup>4</sup>彼此可以相同也可以不同；X表示氯原子、溴原子或碘原子；而且，带有\*的碳原子表示手性碳原子。

2. 如权利要求1所述的制造方法，其中，还原剂为氢化物还原剂，1价的钴络合物为氢化物络合物。

3. 如权利要求2所述的制造方法，其中，氢化物还原剂为碱金属三烷基硼氢化物。

4. 如权利要求2或权利要求3所述的制造方法，其中，进一步在2价的卤化钴盐的存在下实施反应。

5. 如权利要求4所述的制造方法，其中，相对于氢化物络合物1摩尔而言，2价的卤化钴盐的使用量为2摩尔以下。

6. 如权利要求2或权利要求3所述的制造方法，其中，进一步在三烷基胺的存在下实施反应。

7. 如权利要求6所述的制造方法，其中，相对于式(2)表示的化合物1摩尔而言，三烷基胺的使用量为0.5摩尔至3摩尔的范围。

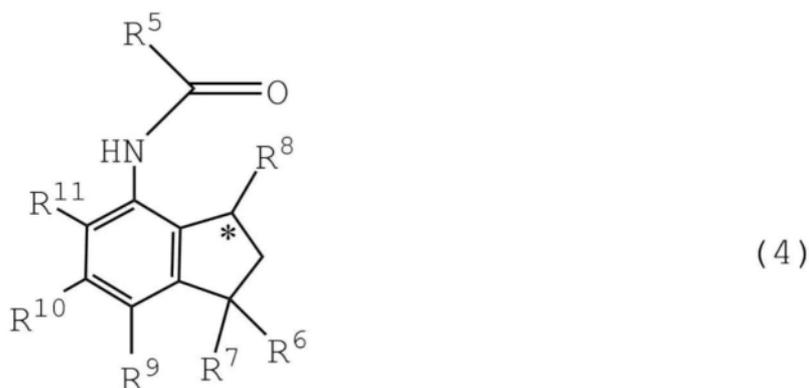
8. 如权利要求1所述的制造方法，其中，还原剂为烷基锂，1价的钴络合物为烷基络合物。

9. 光学活性的化合物的制造方法，其包括下述工序：

利用权利要求1所述的制造方法得到式(3)表示的光学活性的化合物的工序；

使利用权利要求1所述的制造方法得到的式(3)表示的光学活性的化合物与酸反应，得到式(4)表示的光学活性的化合物的工序；以及，

使所得到的式(4)表示的光学活性的化合物与水反应，得到式(5)表示的光学活性的化合物的工序，



式(4)中，R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>及R<sup>11</sup>各自表示与上文相同的含义；带有\*的碳原子表示手性碳原子；



式(5)中, $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 及 $R^{11}$ 各自表示与上文相同的含义;带有\*的碳原子表示手性碳原子。

10. 如权利要求9所述的制造方法,其中,式(5)中的 $R^6$ 、 $R^7$ 及 $R^8$ 为甲基,而且, $R^9$ 、 $R^{10}$ 及 $R^{11}$ 为氢原子。

11. 光学活性的1,1,3-三甲基-4-氨基茚满的制造方法,其包括下述工序:

利用权利要求10所述的制造方法得到式(5)表示的光学活性的化合物的工序;以及

在使通过权利要求10所述的制造方法得到的式(5)表示的光学活性的化合物溶解于溶剂之后、使用光学活性的酒石酸进行光学拆分的工序。

12. 光学活性的1,1,3-三甲基-4-氨基茚满的制造方法,其包括下述工序:

利用权利要求11所述的制造方法得到光学活性的1,1,3-三甲基-4-氨基茚满的工序;

以及

在使通过权利要求11所述的制造方法得到的光学活性的1,1,3-三甲基-4-氨基茚满溶解于溶剂之后、添加酸从而进行优先结晶的工序。

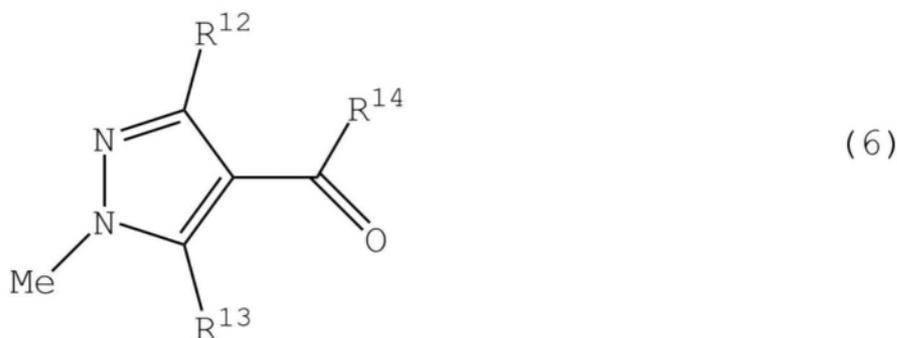
13. 如权利要求12所述的制造方法,其中,酸的酸解离常数(pKa)小于2.8。

14. 如权利要求11所述的制造方法,其中,式(5)表示的光学活性的化合物的对映体比例以R体/S体计为70/30以上。

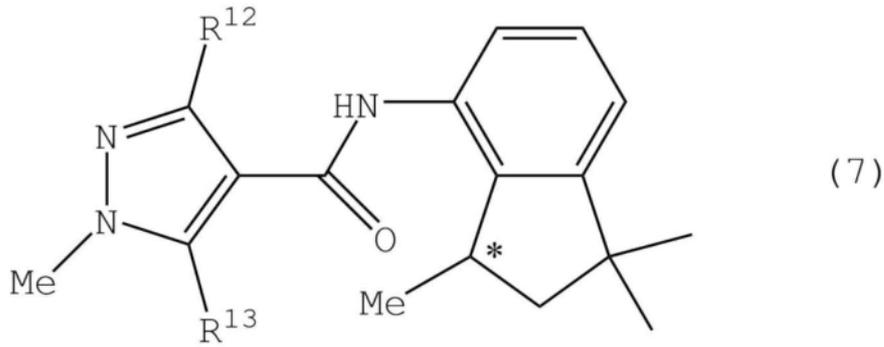
15. 光学活性的化合物的制造方法,其包括下述工序:

利用权利要求11~权利要求14中任一项所述的制造方法得到光学活性的1,1,3-三甲基-4-氨基茚满的工序;以及

使利用权利要求11~权利要求14中任一项所述的制造方法得到的光学活性的1,1,3-三甲基-4-氨基茚满与式(6)表示的化合物反应,得到式(7)表示的光学活性的化合物,

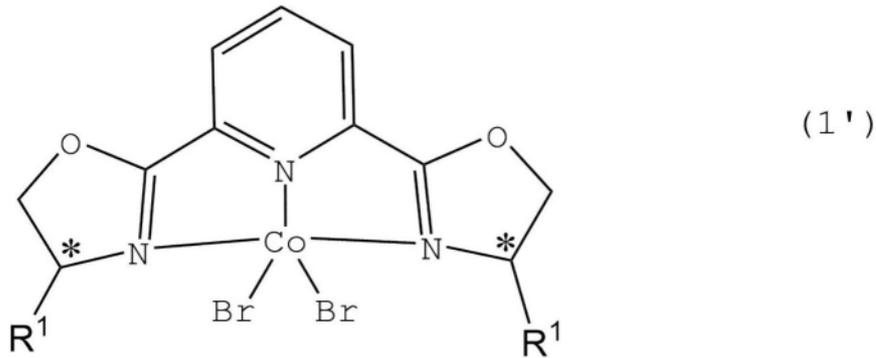


式(6)中, $R^{12}$ 及 $R^{13}$ 各自独立地表示可被1个以上的卤原子取代的C1-C6烷基、或氢原子,而且, $R^{14}$ 表示卤原子、羟基、或可被1个以上的卤原子取代的C1-C6烷氧基;



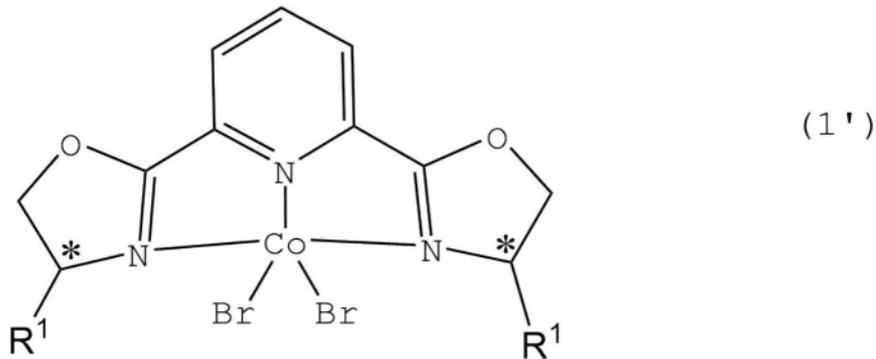
式(7)中, $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 及\*各自表示与上文相同的含义。

16. 式(1')表示的手性钴络合物,



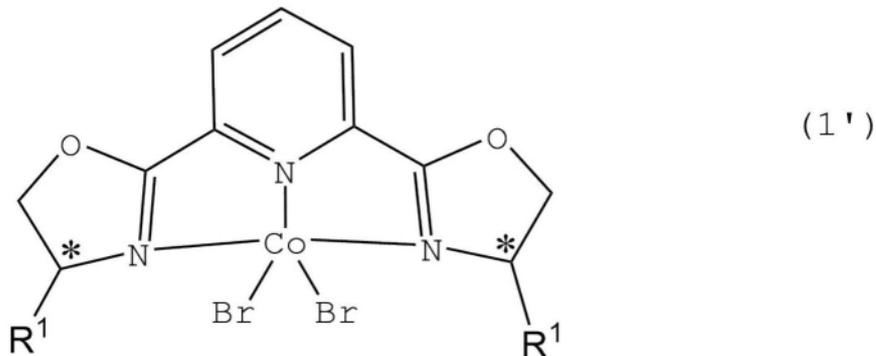
式(1')中, $R^1$ 表示异丙基或叔丁基;带有\*的碳原子表示手性碳原子。

17. 氢化物络合物,其是使式(1')表示的手性钴络合物与氢化物还原剂反应而得到的,



式(1')中, $R^1$ 表示异丙基或叔丁基;带有\*的碳原子表示手性碳原子。

18. 烷基络合物,其是使式(1')表示的手性钴络合物与烷基锂反应而得到的,



式(1')中, $R^1$ 表示异丙基或叔丁基;带有\*的碳原子表示手性碳原子。

## 光学活性的化合物的制造方法

### 技术领域

[0001] 涉及光学活性的化合物的制造方法及其而言有效的手性钴络合物。

### 背景技术

[0002] 在专利文献1中,作为光学活性的1-乙酰基-2,2,4-三甲基-1,2,3,4-四氢喹啉的制造方法,记载了在手性铈催化剂的存在下使1-乙酰基-1,2-二氢-2,2,4-三甲基-1-喹啉与氢反应的方法。

[0003] 现有技术文献

[0004] 专利文献

[0005] 专利文献1:国际公开第2015/141564号

### 发明内容

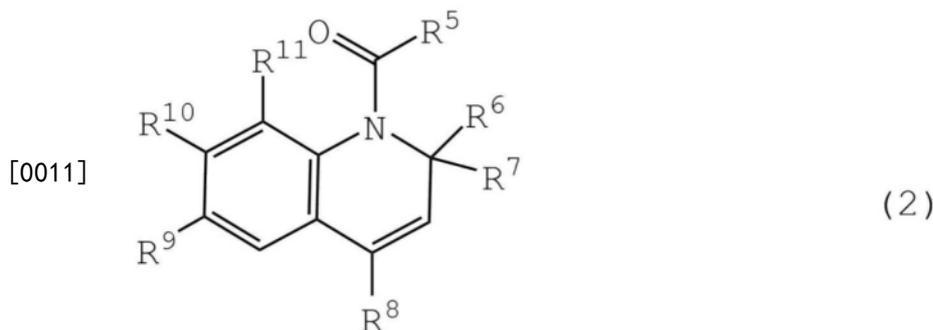
[0006] 发明所要解决的课题

[0007] 本发明的课题在于提供包含光学活性的1-乙酰基-2,2,4-三甲基-1,2,3,4-四氢喹啉的、某些特定的光学活性的化合物的更高效的制造方法。

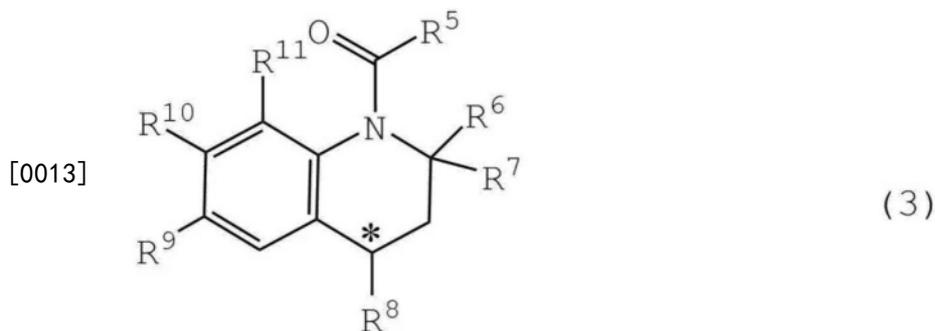
[0008] 用于解决课题的手段

[0009] 在这样的状况下,本申请的发明人进行了深入研究,结果完成了本发明。即,本发明包括以下的发明。

[0010] [1]式(3)表示的光学活性的化合物的制造方法,其在手性钴络合物的存在下使式(2)表示的化合物与氢反应。

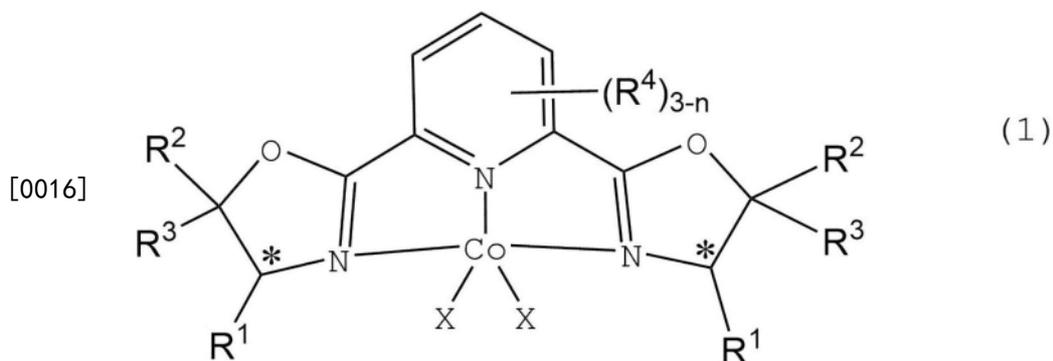


[0012] (式中,R<sup>5</sup>表示氢原子、或可具有1个以上的取代基的C1-C6烷基,R<sup>6</sup>及R<sup>7</sup>各自独立地表示氢原子、或C1-C6烷基,R<sup>8</sup>表示C1-C6烷基,而且,R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>及R<sup>11</sup>各自独立地表示氢原子、卤原子、氨基、羟基、可具有1个以上的取代基的C1-C6烷基、可具有1个以上的取代基的C1-C6烷氧基、可具有1个以上的取代基的C2-C7烷基羰基、或可具有1个以上的取代基的C6-C10芳基。)



[0014] (式中,  $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 及 $R^{11}$ 各自表示与上文相同的含义。带有\*的碳原子表示手性碳原子。)

[0015] [2]如[1]所述的制造方法,其中,[1]所述的手性钴络合物是使式(1)表示的手性钴络合物、与还原剂反应而得到的1价的钴络合物。



[0017] (式中, $R^1$ 各自独立地表示可具有1个以上的取代基的C1-C10烷基、可具有1个以上的取代基的C3-C10环烷基、或可具有1个以上的取代基的C6-C10芳基。 $R^2$ 及 $R^3$ 各自独立地表示氢原子、可具有1个以上的取代基的C1-C10烷基、或可具有1个以上的取代基的C6-C10芳基,或者 $R^2$ 与 $R^3$ 彼此键合并与它们所键合的碳原子一起形成环。 $R^4$ 表示可具有1个以上的取代基的C1-C10烷基、可具有1个以上的取代基的C1-C10烷氧基、可具有1个以上的取代基的C1-C10烷基硫基、可具有1个以上的取代基的C2-C11烷氧基羰基、可具有1个以上的取代基的C2-C11烷基羰基、可具有1个以上的取代基的C6-C10芳基、卤原子、可利用C1-C10烷基而被单烷基化或二烷基化的氨基、硝基、羟基、磺基、C1-C10烷基磺酰基、C6-C10芳基磺酰基、或卤代磺酰基。 $n$ 表示0、1、2或3。在 $n$ 为0或1的情况下,多个 $R^4$ 彼此可以相同也可以不同。 $X$ 表示氯原子、溴原子或碘原子。而且,带有\*的碳原子表示手性碳原子。)

[0018] [3]如[2]所述的制造方法,其中,还原剂为氢化物还原剂,1价的钴络合物为氢化物络合物。

[0019] [4]如[3]所述的制造方法,其中,氢化物还原剂为碱金属三烷基硼氢化物。

[0020] [5]如[3]或[4]所述的制造方法,其中,进一步在2价的卤化钴盐的存在下实施反应。

[0021] [6]如[5]所述的制造方法,其中,相对于氢化物络合物1摩尔而言,2价的卤化钴盐的使用量为2摩尔以下。

[0022] [7]如[3]或[4]所述的制造方法,其中,进一步在三烷基胺的存在下实施反应。

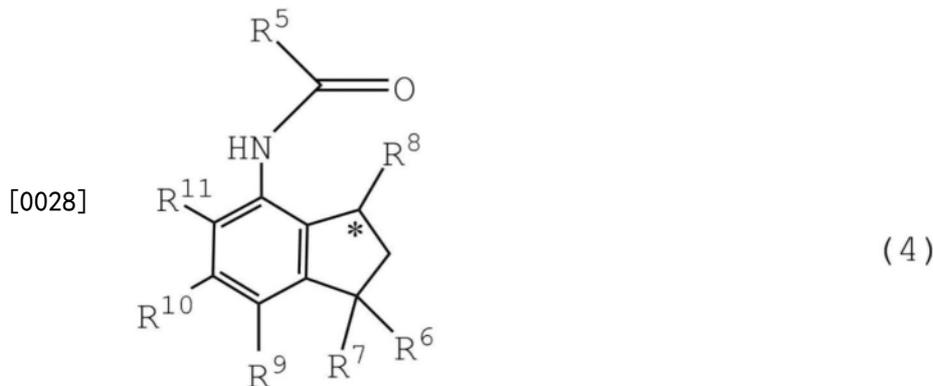
[0023] [8]如[7]所述的制造方法,其中,相对于式(2)表示的化合物1摩尔而言,三烷基胺的使用量为0.5摩尔至3摩尔的范围。

[0024] [9]如[2]所述的制造方法,其中,还原剂为烷基锂,1价的钴络合物为烷基络合物。

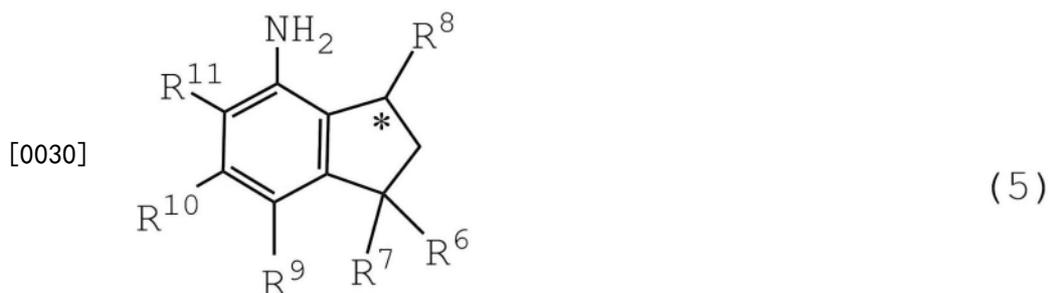
[0025] [10]光学活性的化合物的制造方法,其进一步包括下述工序:

[0026] 使利用[1]~[9]中任一项的制造方法得到的式(3)表示的光学活性的化合物与酸反应,得到式(4)表示的光学活性的化合物的工序;以及,

[0027] 使所得到的式(4)表示的光学活性的化合物与水反应,得到式(5)表示的化合物的工序。



[0029] (式中, $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 及 $R^{11}$ 各自表示与上文相同的含义。带有\*的碳原子表示手性碳原子。)



[0031] (式中, $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 及 $R^{11}$ 各自表示与上文相同的含义。带有\*的碳原子表示手性碳原子。)

[0032] [11]如[10]所述的制造方法,其中,式(5)中的 $R^6$ 、 $R^7$ 及 $R^8$ 为甲基,而且, $R^9$ 、 $R^{10}$ 及 $R^{11}$ 为氢原子。

[0033] [12]光学活性的1,1,3-三甲基-4-氨基茛满的制造方法,其包括在使通过[11]得到的式(5)表示的光学活性的化合物溶解于溶剂之后、使用光学活性的酒石酸进行光学拆分的工序。

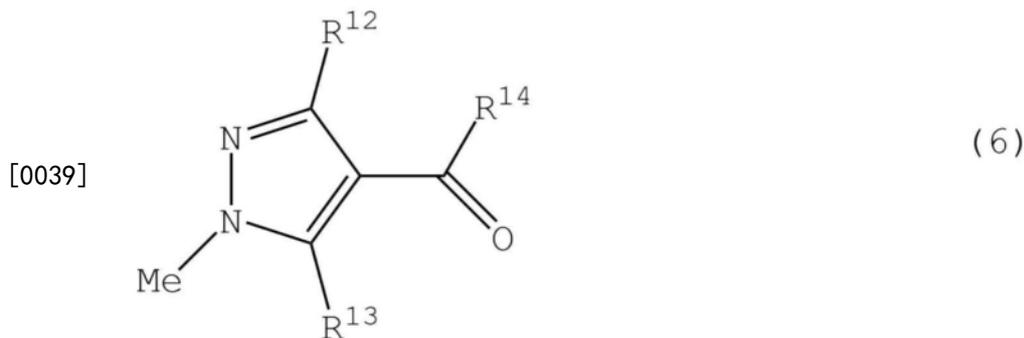
[0034] [13]光学活性的1,1,3-三甲基-4-氨基茛满的制造方法,其包括在使通过[11]得到的式(5)表示的光学活性的化合物溶解于溶剂之后、添加酸从而进行优先结晶的工序。

[0035] [14]如[13]所述的制造方法,其中,酸的酸解离常数(pKa)小于2.8。

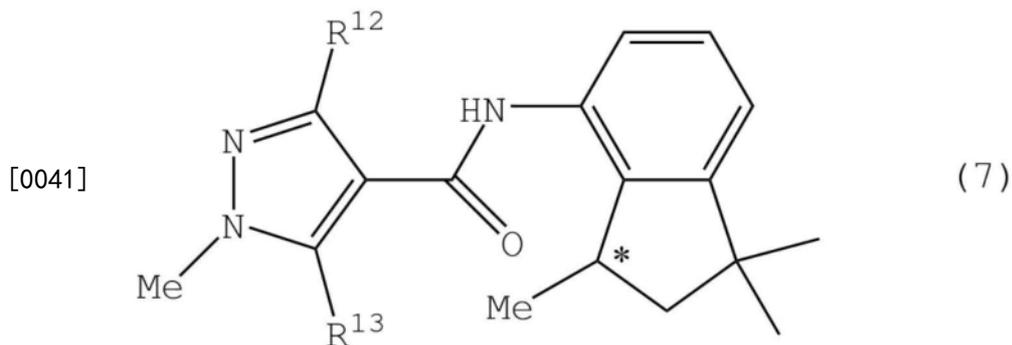
[0036] [15]如[12]~[14]中任一项所述的制造方法,其中,式(5)表示的光学活性的化合物的对映体比例以R体/S体计为70/30以上。

[0037] [16]光学活性的化合物的制造方法,其进一步包括下述工序:

[0038] 使利用[12]~[15]中任一项所述的制造方法得到的光学活性的1,1,3-三甲基-4-氨基茛满与式(6)表示的化合物反应,得到式(7)表示的光学活性的化合物。

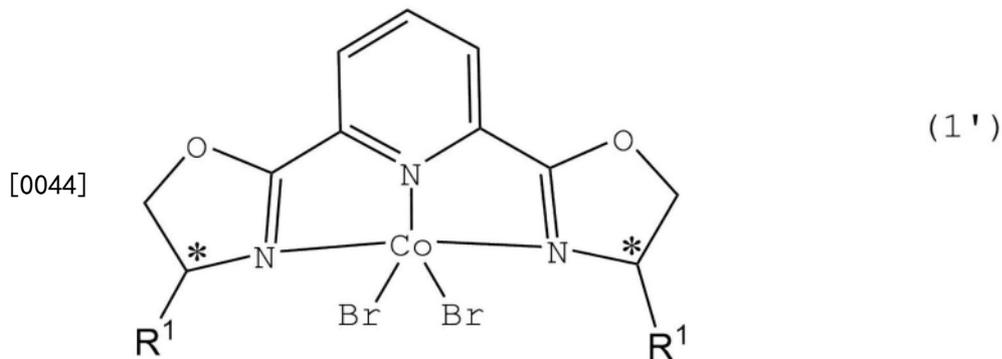


[0040] (式中,  $R^{12}$  及  $R^{13}$  各自独立地表示可被1个以上的卤原子取代的C1-C6烷基、或氢原子, 而且,  $R^{14}$  表示卤原子、羟基、或可被1个以上的卤原子取代的C1-C6烷氧基。)



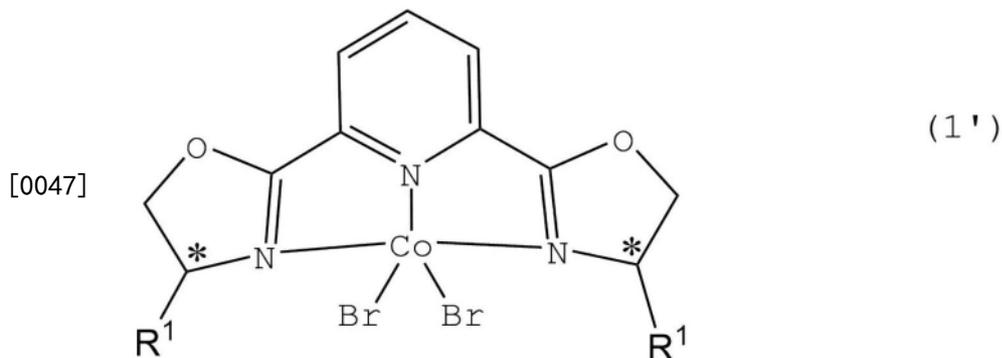
[0042] (式中,  $R^{12}$ 、 $R^{13}$  及 \* 各自表示与上文相同的含义。)

[0043] [17] 式 (1') 表示的手性钴络合物。



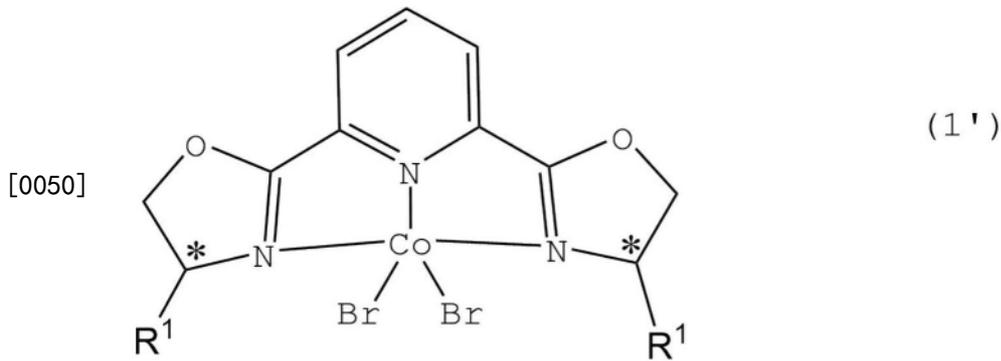
[0045] (式中,  $R^1$  表示异丙基或叔丁基。带有 \* 的碳原子表示手性碳原子。)

[0046] [18] 氢化物络合物, 其是使式 (1') 表示的手性钴络合物与氢化物还原剂反应而得到的。



[0048] (式中,  $R^1$  表示异丙基或叔丁基。带有 \* 的碳原子表示手性碳原子)

[0049] [19]烷基络合物,其是使式(1')表示的手性钴络合物与烷基锂反应而得到的。



[0051] (式中,R<sup>1</sup>表示异丙基或叔丁基。带有\*的碳原子表示手性碳原子)

[0052] 发明效果

[0053] 根据本发明,能够高效地制造上述式(3)表示的光学活性的化合物。另外,若使所得到的式(3)表示的光学活性的化合物与酸反应、接着使其与水反应,则能够高效地制造上述式(5)表示的光学活性的化合物。此外,通过对所得到的式(5)表示的光学活性的化合物之一即光学活性的1,1,3-三甲基-4-氨基茛满实施光学拆分或基于酸的优先结晶,从而能够高效地制造光学纯度高的1,1,3-三甲基-4-氨基茛满,若使所得到的光学纯度高的1,1,3-三甲基-4-氨基茛满与上述式(6)表示的化合物反应,则能够高效地制造上述式(7)表示的光学活性的化合物。已知所述式(7)表示的光学活性的化合物具有植物病害防除效力(参见国际公开第2011/162397号)。

### 具体实施方式

[0054] 以下,对本发明进行详细说明。

[0055] 本说明书中的“CX-CY”这样的表述是指碳原子数为X至Y。例如“C1-C4”这样的表述是指碳原子数为1至4。

[0056] 本说明书中,作为C1-C10烷基,例如,可举出甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基、及癸基等。

[0057] 作为这些C1-C10烷基可具有的取代基,例如,可举出:苯基、萘基、4-甲基苯基、及4-甲氧基苯基等可具有1个以上的C1-C10烷基或C1-C10烷氧基的C6-C10芳基;甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、仲丁基氧基、叔丁氧基、及三氟甲氧基等可具有1个以上的氟原子的C1-C10烷氧基;苄基氧基、4-甲基苄基氧基、及4-甲氧基苄基氧基等具备可具有1个以上的C1-C10烷基或C1-C10烷氧基的C6-C10芳基的C1-C10烷氧基;3-苯氧基苄基氧基等具备具有1个以上的C6-C10芳基氧基的C6-C10芳基的C1-C10烷氧基;苯氧基、2-甲基苯氧基、4-甲基苯氧基、及4-甲氧基苯氧基等可具有1个以上的C1-C10烷基或C1-C10烷氧基的C6-C10芳基氧基;3-苯氧基苯氧基等具有1个以上的C6-C10的芳基氧基的C6-C10芳基氧基;乙酰基、丙酰基、苄基羰基、4-甲基苄基羰基、4-甲氧基苄基羰基、苯甲酰基、2-甲基苯甲酰基、4-甲基苯甲酰基、及4-甲氧基苯甲酰基等可以具备可具有1个以上的C1-C10烷基或C1-C10烷氧基的C6-C10的芳基的C2-C10酰基;羧基;以及氟原子。

[0058] 作为具有1个以上的取代基的C1-C10烷基,例如,可举出氟甲基、三氟甲基、甲氧基甲基、乙氧基甲基、甲氧基乙基、苄基、4-氟苄基、4-甲基苄基、苯氧基甲基、2-氧代丙基、2-

氧代丁基、苯甲酰甲基、及2-羧基乙基。

[0059] 本说明书中,作为C3-C10环烷基,可举出环丙基、2,2-二甲基环丙基、环戊基、环己基、及薄荷基(menthyl)等。

[0060] 作为这些C3-C10环烷基可具有的取代基,例如,可举出:苯基、萘基、4-甲基苯基、及4-甲氧基苯基等可具有1个以上的C1-C10烷基或C1-C10烷氧基的C6-C10芳基;甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、仲丁基氧基、叔丁氧基、及三氟甲氧基等可具有1个以上的氟原子的C1-C10烷氧基;苄基氧基、4-甲基苄基氧基、4-甲氧基苄基氧基等具备可具有1个以上的C1-C10烷基或C1-C10烷氧基的C6-C10芳基的C1-C10烷氧基;3-苯氧基苄基氧基等具备具有1个以上的C6-C10芳基氧基的C6-C10芳基的C1-C10烷氧基;苯氧基、2-甲基苯氧基、4-甲基苯氧基、及4-甲氧基苯氧基等可具有1个以上的C1-C10烷基或C1-C10烷氧基的C6-C10芳基氧基;3-苯氧基苯氧基等具有1个以上的C6-C10的芳基氧基的C6-C10芳基氧基;乙酰基、丙酰基、苄基羰基、4-甲基苄基羰基、4-甲氧基苄基羰基、苯甲酰基、2-甲基苯甲酰基、4-甲基苯甲酰基、及4-甲氧基苯甲酰基等可以具备可具有1个以上的C1-C10烷基或C1-C10烷氧基的C6-C10的芳基的C2-C10酰基;羧基;以及氟原子。

[0061] 作为具有取代基的C3-C10环烷基,例如,可举出氟环丙基、4-三氟环己基、4-甲氧基环戊基、及4-苯基环己基。

[0062] 本说明书中,作为C6-C10芳基,例如,可举出苯基及萘基。

[0063] 作为这些C6-C10芳基可具有的取代基,例如,可举出:甲基、氟甲基、三氟甲基、甲氧基甲基、乙氧基甲基、及甲氧基乙基等可具有1个以上的C1-C10烷氧基或氟原子的C1-C10烷基;甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁基氧基、仲丁基氧基、叔丁基氧基、戊基氧基、氟甲氧基、三氟甲氧基、甲氧基甲氧基、乙氧基甲氧基、及甲氧基乙氧基等可具有1个以上的C1-C10烷氧基或氟原子的C1-10烷氧基;环戊基氧基等C3-C10环烷基氧基;以及氟原子、氯原子等卤原子。

[0064] 作为具有1个以上的取代基的C6-C10芳基,例如,可举出2-甲基苯基、4-甲基苯基、4-氯苯基及4-甲氧基苯基。

[0065] 本说明书中,所谓可具有1个以上的取代基的C1-C10烷氧基,是构成羟基(-OH)的氢原子替换为上述的可具有1个以上的取代基的C1-C10烷基而成的基团,例如,可举出甲氧基、乙氧基、正丙氧基、正丁氧基、仲丁氧基、戊基氧基、癸基氧基、氟甲氧基、三氟甲氧基、甲氧基甲氧基、乙氧基甲氧基、苄基氧基、4-氟苄基氧基、4-甲基苄基氧基、苯氧基甲氧基、2-氧代丙氧基、及2-氧代丁氧基。

[0066] 本说明书中,所谓可具有1个以上的取代基的C1-C10烷基硫基,是构成硫烷基(-SH)的氢原子替换为上述的可具有1个以上的取代基的C1-C10烷基而成的基团,例如,可举出甲基硫基、乙基硫基、正丙基硫基、正丁基硫基、仲丁基硫基、戊基硫基、癸基硫基、氟甲基硫基、三氟甲基硫基、甲氧基甲基硫基、乙氧基甲基硫基、苄基硫基、4-氟苄基硫基、4-甲基苄基硫基、苯氧基甲基硫基、2-氧代丙基硫基、及2-氧代丁基硫基。

[0067] 本说明书中,所谓可具有1个以上的取代基的C2-C11烷氧基羰基,是构成甲酰基(-CHO)的氢原子替换为上述的可具有1个以上的取代基的C1-C10烷氧基而成的基团,例如,可举出甲氧基羰基、乙氧基羰基、正丙氧基羰基、正丁氧基羰基、仲丁氧基羰基、叔丁氧基羰基、戊基氧基羰基、癸基氧基羰基、氟甲氧基羰基、三氟甲氧基羰基、甲氧基甲氧基羰基、乙

氧基甲氧基羰基、苄基氧基羰基、4-氟苄基氧基羰基、4-甲基苄基氧基羰基、苯氧基甲氧基羰基、2-氧代丙氧基羰基、及2-氧代丁氧基羰基。

[0068] 本说明书中,所谓可具有1个以上的取代基的C2-C11烷基羰基,是构成甲酰基(-CHO)的氢原子替换为上述的可具有取代基的C1-C10烷基而成的基团,例如,可举出乙酰基、乙基羰基、丙基羰基、丁基羰基、仲丁基羰基、叔丁基羰基、戊基羰基、癸基羰基、氟甲基羰基、三氟甲基羰基、甲氧基甲基羰基、乙氧基甲基羰基、苄基羰基、4-氟苄基羰基、4-甲基苄基羰基、苯氧基甲基羰基、2-氧代丙基羰基、及2-氧代丁基羰基。

[0069] 本说明书中,所谓被单烷基化或二烷基化的氨基,是构成氨基(-NH<sub>2</sub>)的两个氢原子中的至少一个替换为上述的C1-C10烷基而成的基团,例如,可举出甲基氨基、二甲氨基、乙基氨基及二乙基氨基。

[0070] 本说明书中,所谓C1-C10烷基磺酰基,是构成磺基(-SO<sub>2</sub>OH)的OH替换为上述的C1-C10烷基而成的基团,例如,可举出甲基磺酰基及乙基磺酰基。

[0071] 本说明书中,所谓C6-C10芳基磺酰基,是构成磺基(-SO<sub>2</sub>OH)的OH替换为上述的C6-C10芳基而成的基团,例如,可举出苯基磺酰基及4-甲基苯基磺酰基。

[0072] 本说明书中,所谓卤代磺酰基,是构成磺基(-SO<sub>2</sub>OH)的OH替换为卤原子而成的基团,例如,可举出氟磺酰基及氯磺酰基。

[0073] 所谓卤原子,为氟原子、氯原子、溴原子或碘原子。

[0074] 接下来,对在手性钴络合物的存在下使上述式(2)表示的化合物(本说明书中,以下有时记载为“化合物(2)”)与氢反应的、上述式(3)表示的光学活性的化合物(本说明书中,以下有时记载为“光学活性化合物(3)”)的制造方法进行说明。

[0075] 作为本发明中使用的手性钴络合物,只要是光学活性的配位体配位于钴金属或钴离子而成的络合物即可,例如,可以使用J. Amer. Chem. Soc., 2012年, 134卷, 4561-4564页中记载的手性钴络合物、上述式(1)表示的络合物(本说明书中,以下有时记载为“络合物(1)”),但优选使用使络合物(1)与还原剂反应而得到的络合物(本说明书中,以下有时记载为“1价的钴络合物(1)”)。

[0076] 作为上述式(1)中R<sup>2</sup>与R<sup>3</sup>彼此键合并与它们所键合的碳原子一起形成的环,例如,可举出环戊烷环、环己烷环及环庚烷环等环烷烃环。这些环可以被前述的可具有1个以上的取代基的C1-C10烷基、或C1-C10烷基可具有的取代基取代。

[0077] 上述式(1)中,

[0078] 作为R<sup>1</sup>,优选为可具有1个以上的取代基的C1-10烷基,更优选为可具有1个以上的取代基的C1-C4烷基。

[0079] 作为R<sup>2</sup>及R<sup>3</sup>,各自独立地优选为氢原子、或C1-C4烷基。

[0080] 作为R<sup>4</sup>,优选为C1-C4烷氧基、或卤原子。

[0081] n优选为2或3,更优选为3。

[0082] 作为X,优选为氯原子或溴原子。

[0083] 作为R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>及X,优选将它们组合。

[0084] 作为络合物(1),可举出二氯[2,6-双[4-(S)-异丙基-2-噁唑基]吡啶]钴、二氯[2,6-双[4-(R)-异丙基-2-噁唑基]吡啶]钴、二溴[2,6-双[4-(S)-异丙基-2-噁唑基]吡啶]钴、二溴[2,6-双[4-(R)-异丙基-2-噁唑基]吡啶]钴、二碘[2,6-双[4-(S)-异丙基-2-噁唑基]

吡啶]钴、二碘[2,6-双[4-(R)-异丙基-2-噁唑基]吡啶]钴、二氯[2,6-双[4-(S)-叔丁基-2-噁唑基]吡啶]钴、二氯[2,6-双[4-(R)-叔丁基-2-噁唑基]吡啶]钴、二溴[2,6-双[4-(S)-叔丁基-2-噁唑基]吡啶]钴、二溴[2,6-双[4-(R)-叔丁基-2-噁唑基]吡啶]钴、二碘[2,6-双[4-(S)-叔丁基-2-噁唑基]吡啶]钴、二碘[2,6-双[4-(R)-叔丁基-2-噁唑基]吡啶]钴、二氯[2,6-双[4-(S)-乙基-2-噁唑基]吡啶]钴、二氯[2,6-双[4-(R)-乙基-2-噁唑基]吡啶]钴、二溴[2,6-双[4-(S)-乙基-2-噁唑基]吡啶]钴、二溴[2,6-双[4-(R)-乙基-2-噁唑基]吡啶]钴、二碘[2,6-双[4-(S)-乙基-2-噁唑基]吡啶]钴、二碘[2,6-双[4-(R)-乙基-2-噁唑基]吡啶]钴、二氯[2,6-双[4-(S)-甲基-2-噁唑基]吡啶]钴、二氯[2,6-双[4-(R)-甲基-2-噁唑基]吡啶]钴、二溴[2,6-双[4-(S)-甲基-2-噁唑基]吡啶]钴、二溴[2,6-双[4-(R)-甲基-2-噁唑基]吡啶]钴、二碘[2,6-双[4-(S)-甲基-2-噁唑基]吡啶]钴、二碘[2,6-双[4-(R)-甲基-2-噁唑基]吡啶]钴、二氯[2,6-双[4-(S)-苯基-2-噁唑基]吡啶]钴、二氯[2,6-双[4-(R)-苯基-2-噁唑基]吡啶]钴、二溴[2,6-双[4-(S)-苯基-2-噁唑基]吡啶]钴、二溴[2,6-双[4-(R)-苯基-2-噁唑基]吡啶]钴、二碘[2,6-双[4-(S)-苯基-2-噁唑基]吡啶]钴、二碘[2,6-双[4-(R)-苯基-2-噁唑基]吡啶]钴、二氯[2,6-双[4-(S)-萘基-2-噁唑基]吡啶]钴、二氯[2,6-双[4-(R)-萘基-2-噁唑基]吡啶]钴、二溴[2,6-双[4-(S)-萘基-2-噁唑基]吡啶]钴、二溴[2,6-双[4-(R)-萘基-2-噁唑基]吡啶]钴、二碘[2,6-双[4-(S)-萘基-2-噁唑基]吡啶]钴、二碘[2,6-双[4-(R)-萘基-2-噁唑基]吡啶]钴、二氯[2,6-双[4-(S)-异丙基-2-噁唑基]-4-氯吡啶]钴、二氯[2,6-双[4-(R)-异丙基-2-噁唑基]-4-氯吡啶]钴、二溴[2,6-双[4-(S)-异丙基-2-噁唑基]-4-氯吡啶]钴、二溴[2,6-双[4-(R)-异丙基-2-噁唑基]-4-氯吡啶]钴、二碘[2,6-双[4-(S)-异丙基-2-噁唑基]-4-氯吡啶]钴、二碘[2,6-双[4-(R)-异丙基-2-噁唑基]-4-氯吡啶]钴、二氯[2,6-双[4-(S)-叔丁基-2-噁唑基]-4-氯吡啶]钴、二氯[2,6-双[4-(R)-叔丁基-2-噁唑基]-4-氯吡啶]钴、二溴[2,6-双[4-(S)-叔丁基-2-噁唑基]-4-氯吡啶]钴、二溴[2,6-双[4-(R)-叔丁基-2-噁唑基]-4-氯吡啶]钴、二碘[2,6-双[4-(S)-叔丁基-2-噁唑基]-4-氯吡啶]钴、二碘[2,6-双[4-(R)-叔丁基-2-噁唑基]-4-氯吡啶]钴、二氯[2,6-双[4-(S)-叔丁基-2-噁唑基]-4-甲氧基吡啶]钴、二氯[2,6-双[4-(R)-叔丁基-2-噁唑基]-4-甲氧基吡啶]钴、二溴[2,6-双[4-(S)-叔丁基-2-噁唑基]-4-甲氧基吡啶]钴、二溴[2,6-双[4-(R)-叔丁基-2-噁唑基]-4-甲氧基吡啶]钴、二碘[2,6-双[4-(S)-叔丁基-2-噁唑基]-4-甲氧基吡啶]钴、二碘[2,6-双[4-(R)-叔丁基-2-噁唑基]-4-甲氧基吡啶]钴、二氯[2,6-双[4-(S)-异丙基-2-噁唑基]-4-三氟甲基吡啶]钴、二氯[2,6-双[4-(R)-异丙基-2-噁唑基]-4-硝基吡啶]钴、二溴[2,6-双[4-(S)-异丙基-2-噁唑基]-4-三氟甲基吡啶]钴、二溴[2,6-双[4-(R)-异丙基-2-噁唑基]-4-硝基吡啶]钴、二碘[2,6-双[4-(S)-异丙基-2-噁唑基]-4-硝基吡啶]钴、二碘[2,6-双[4-(R)-异丙基-2-噁唑基]-4-三氟甲基吡啶]钴、二氯[2,6-双[4-(S)-叔丁基-2-噁唑基]-4-硝基吡啶]钴、二氯[2,6-双[4-(R)-叔丁基-2-噁唑基]-4-三氟甲基吡啶]钴、二溴[2,6-双[4-(S)-叔丁基-2-噁唑基]-4-硝基吡啶]钴、二溴[2,6-双[4-(R)-叔丁基-2-噁唑基]-4-三氟甲基吡啶]钴、二碘[2,6-双[4-(S)-叔丁基-2-噁唑基]-4-硝基吡啶]钴、二碘[2,6-双[4-(R)-叔丁基-2-噁唑基]-4-三氟甲基吡啶]钴、二氯[2,6-双[4-(S)-异丙基-2-噁唑基]-4-羟基吡啶]钴、二氯[2,6-双[4-(R)-异丙基-2-噁唑基]-4-甲基吡啶]钴、二溴[2,6-双[4-(S)-异丙基-2-噁唑基]-4-苯基甲基吡啶]钴、二溴[2,6-双[4-(R)-异丙基-2-噁唑基]-4-甲氧基吡啶]钴、二碘[2,6-双[4-(S)-异丙基-2-噁

唑基]-4-甲氧羰基吡啶]钴、二碘[2,6-双[4-(R)-异丙基-2-噁唑基]-4-乙酰基甲基吡啶]钴、二氯[2,6-双[4-(S)-叔丁基-2-噁唑基]-4-二甲基氨基吡啶]钴、二氯[2,6-双[4-(R)-叔丁基-2-噁唑基]-4-甲基磺酰基吡啶]钴、二溴[2,6-双[4-(S)-叔丁基-2-噁唑基]-4-羟基吡啶]钴、二溴[2,6-双[4-(R)-叔丁基-2-噁唑基]-4-溴吡啶]钴、二碘[2,6-双[4-(S)-叔丁基-2-噁唑基]-2-氯吡啶]钴、二碘[2,6-双[4-(R)-叔丁基-2-噁唑基]-2-氟吡啶]钴、二氯[2,6-双[4-(S)-叔丁基-5,5-二甲基-2-噁唑基]吡啶]钴、二氯[2,6-双[4-(R)-叔丁基-5,5-二甲基-2-噁唑基]吡啶]钴、二溴[2,6-双[4-(S)-叔丁基-5,5-二苯基-2-噁唑基]吡啶]钴、二溴[2,6-双[4-(R)-叔丁基-5,5-二苯基-2-噁唑基]吡啶]钴等。

[0085] 络合物(1)可以通过下述方式来合成:依照例如Angew.Chem.Int.Ed.,第55卷,第10839页(2016)补充资料的实验项等中记载的方法,将作为前体的光学活性的双噁唑啉基吡啶衍生物、与二价的卤化钴在溶剂中混合。

[0086] 作为前体的光学活性的双噁唑啉基吡啶衍生物可以依照例如四面体快报(Tetrahedron Letters),第45卷,第8988页(2004)的合成路径(Scheme)1等中记载的方法来制造。即,可以使2,6-二羧基吡啶衍生物与亚硫酸氯反应从而制成对应的羧酸酰氯,使其与光学活性的氨基醇反应从而制成二酰胺后,使其与亚硫酸氯反应从而将羟基氯化,接着在NaOH/甲醇中进行向噁唑啉环的闭环反应,由此制造光学活性的双噁唑啉基吡啶衍生物。

[0087] 络合物(1)中,优选为上述式(1')表示的手性钴络合物(本说明书中,以下有时记载为“络合物(1')”)。上述式(1')中,R<sup>1</sup>优选为叔丁基。使用将S体的络合物(1')还原而得到的1价的钴络合物进行本发明的手性氢化反应时,通常可得到R体的比率高的光学活性化合物(3)。已知上述式(7)表示的光学活性的化合物的R体的植物病害防除效力高(参见国际公开第2011/162397号),从得到用作其中间体的光学活性的化合物(3)的观点考虑,络合物(1')优选为S体。以下,有时将使络合物(1')与还原剂反应而得到的络合物记载为1价的钴络合物(1')。

[0088] 本说明书中,对于式(3)、式(4)、式(5)、及式(7)表示的化合物而言,在称为“光学活性化合物”或“光学活性的化合物”的情况下,只要没有特别说明,则是指后述的其R体或S体中的任一者以对映体富集(enantio-riched)的方式被包含的R体与S体的混合物的形态、或者其R体或S体中的任一者本身。

[0089] 利用上述四面体快报(Tetrahedron Letters),第45卷,第8988页(2004)的合成路径(Scheme)1(R为异丙基或叔丁基)中记载的方法得到光学活性的双噁唑啉基吡啶配位体,接着,依照Angew.Chem.Int.Ed.,第55卷,第10839页(2016)补充资料的实验项,代替二价的氯化钴而将溴化钴与前述配位体混合,由此可得到络合物(1')。

[0090] 作为与络合物(1)进行反应的还原剂,可举出氢化物还原剂、烷基锂化合物、格氏试剂。优选为氢化物还原剂。

[0091] 作为氢化物还原剂,只要是能将络合物(1)的二价钴原子还原而使其生成具有一价钴原子的氢化物络合物的还原剂即可,例如,可举出三乙基硼氢化锂、三乙基硼氢化钠、三乙基硼氢化钾、三甲基硼氢化锂、三甲基硼氢化钠、三丙基硼氢化锂、三丙基硼氢化钠、三丁基硼氢化锂、及三丁基硼氢化钠等碱金属三烷基硼氢化物。

[0092] 相对于络合物(1)1摩尔而言,氢化物还原剂的使用量通常为2摩尔至20摩尔、优选为4摩尔至10摩尔的范围。

[0093] 反应可通过在非活性气体气氛下、在对于氢化物还原剂而言为非活性的溶剂中将络合物(1)与氢化物还原剂混合来实施。另外,也可以在化合物(2)的存在下实施。

[0094] 作为上述溶剂,例如,可举出乙醚、四氢呋喃、甲基四氢呋喃、1,4-二氧杂环己烷、及甲基叔丁基醚等醚溶剂;正己烷、正庚烷、及环己烷等脂肪族烃溶剂;甲苯、二甲苯、及氯苯等芳香族烃溶剂;以及二氯甲烷、及二氯乙烷等卤代烃溶剂,优选为醚溶剂。

[0095] 相对于络合物(1)1重量份而言,溶剂的使用量通常为2重量份至100重量份的范围。

[0096] 反应温度通常为-70°C至100°C的范围。

[0097] 反应时间通常为10分钟至4小时的范围。

[0098] 反应结束后,所得到的氢化物络合物可以进行分离,但通常不经分离地用于化合物(2)与氢的反应。

[0099] 作为烷基锂化合物,只要是能将络合物(1)的二价钴原子还原而使其生成具有一价钴原子的烷基络合物的还原剂即可,例如,可举出甲基锂、乙基锂、正丙基锂、及正丁基锂等。

[0100] 相对于络合物(1)1摩尔而言,烷基锂化合物的使用量通常为2摩尔至20摩尔、优选为3摩尔至10摩尔的范围。

[0101] 反应可通过在非活性气体气氛下、在对于烷基锂化合物而言为非活性的溶剂中将络合物(1)与烷基锂化合物混合来实施。另外,也可以在化合物(2)的存在下实施。

[0102] 作为上述溶剂,例如,可举出乙醚、四氢呋喃、甲基四氢呋喃、1,4-二氧杂环己烷、及甲基叔丁基醚等醚溶剂;正己烷、正庚烷、及环己烷等脂肪族烃溶剂;甲苯、二甲苯、及氯苯等芳香族烃溶剂;以及二氯甲烷、及二氯乙烷等卤代烃溶剂,优选为醚溶剂。

[0103] 相对于络合物(1)1重量份而言,溶剂的使用量通常为2重量份至100重量份的范围。

[0104] 反应温度通常为-70°C至100°C的范围。

[0105] 反应时间通常为10分钟至4小时的范围。

[0106] 反应结束后,所得到的烷基络合物可以进行分离,但通常不经分离地用于化合物(2)与氢的反应。

[0107] 作为格氏试剂,只要是能将络合物(1)的二价钴原子还原而使其生成具有一价钴原子的烷基络合物的还原剂即可,例如,可举出甲基溴化镁、乙基溴化镁、正丙基溴化镁、及正丁基溴化镁等。

[0108] 相对于络合物(1)1摩尔而言,格氏试剂的使用量通常为2摩尔至20摩尔、优选为3摩尔至10摩尔的范围。

[0109] 反应可通过在非活性气体气氛下、在对于格氏试剂而言为不活性的溶剂中将络合物(1)与格氏试剂混合来实施。另外,也可以在化合物(2)的存在下实施。

[0110] 作为上述溶剂,例如,可举出乙醚、四氢呋喃、甲基四氢呋喃、1,4-二氧杂环己烷、及甲基叔丁基醚等醚溶剂;正己烷、正庚烷、及环己烷等脂肪族烃溶剂;甲苯、二甲苯、及氯苯等芳香族烃溶剂;以及二氯甲烷、及二氯乙烷等卤代烃溶剂,优选为醚溶剂。

[0111] 相对于络合物(1)1重量份而言,溶剂的使用量通常为2重量份至100重量份的范围。

- [0112] 反应温度通常为-70°C至100°C的范围。
- [0113] 反应时间通常为10分钟至4小时的范围。
- [0114] 反应结束后,所得到的烷基络合物可以进行分离,但通常不经分离地用于化合物(2)与氢的反应。
- [0115] 化合物(2)可以依照例如J.Chem.Soc.(C),1966年,514页中记载的方法来合成。另外,也可以使用市售品。
- [0116] 作为化合物(2),例如,可举出1-乙酰基-1,2-二氢-2,2,4-三甲基-1-喹啉、1-乙酰基-1,2-二氢-2,2,4-三甲基-6-氟-1-喹啉、1-乙酰基-1,2-二氢-2,2,4-三甲基-6-乙氧基-1-喹啉、1-乙酰基-2,2-二甲基-4-乙基-1-喹啉、1-乙酰基-1,2-二氢-2,2-二甲基-4-丙基-1-喹啉、1-乙酰基-1,2-二氢-2,2-二甲基-4-丁基-1-喹啉、1-乙酰基-1,2-二氢-2,2-二乙基-4-甲基-1-喹啉、1-乙酰基-1,2-二氢-2,2-二丙基-4-甲基-1-喹啉、1-乙基羰基-1,2-二氢-2,2,4-三甲基-1-喹啉、1-乙基羰基-1,2-二氢-2,2-二甲基-4-乙基-1-喹啉、1-乙基羰基-1,2-二氢-2,2-二甲基-4-丙基-1-喹啉、1-乙基羰基-1,2-二氢-2,2-二甲基-4-丁基-1-喹啉、1-乙基羰基-1,2-二氢-2,2-二乙基-4-甲基-1-喹啉、1-乙基羰基-1,2-二氢-2,2-二丙基-4-甲基-1-喹啉、1-乙酰基-1,2-二氢-2,2,4,7-四甲基-1-喹啉、及1-乙酰基-1,2-二氢-2,2,4,6,7-五甲基-1-喹啉。
- [0117] 手性钴络合物的存在下的化合物(2)与氢的反应(本说明书中,以下有时也记载为“手性氢化反应”)通常在溶剂的存在下实施。
- [0118] 作为上述溶剂,例如,可举出乙醚、甲基叔丁基醚、四氢呋喃、1,4-二氧杂环己烷及甲基四氢呋喃等醚溶剂;氯仿及氯苯等卤代烃溶剂;甲苯、及二甲苯等芳香族溶剂;以及乙腈及丙腈等腈溶剂。优选为醚溶剂,特别优选为四氢呋喃或1,4-二氧杂环己烷。
- [0119] 溶剂的使用量没有特别限制,考虑到容积效率等时,在实用上,相对于化合物(2)1重量份而言为100重量份以下。
- [0120] 使用1价的钴络合物(1)作为手性钴络合物的情况下,本发明的手性氢化反应更优选进一步在2价的卤化钴盐、或三烷基胺的存在下实施。
- [0121] 作为上述2价的卤化钴盐,例如,可举出 $\text{CoCl}_2$ 、 $\text{CoBr}_2$ 及 $\text{CoI}_2$ 。优选为 $\text{CoBr}_2$ 。
- [0122] 相对于氢化物络合物(1)1摩尔而言,2价的卤化钴盐的使用量通常为2摩尔以下。
- [0123] 作为上述三烷基胺,例如,可举出三甲基胺、三乙基胺、三丙基胺及三丁基胺。优选为三乙基胺。
- [0124] 相对于化合物(2)1摩尔而言,三乙基胺的使用量通常为0.5摩尔倍以上至3摩尔倍以下。
- [0125] 本发明的手性氢化反应通常可通过在氢气氛下对包含手性钴催化剂及化合物(2)的混合物进行搅拌来实施。反应时的压力可以为常压,也可以进行加压。
- [0126] 相对于化合物(2)1摩尔而言,氢的使用量通常为1摩尔至10摩尔的范围。
- [0127] 反应温度通常为-40°C至100°C的范围,优选为-20°C至80°C的范围。
- [0128] 使用1价的钴络合物(1)作为手性钴络合物的情况下,可以通过向将化合物(2)溶解于溶剂而得到的溶液中加入另行调整而得的1价的钴络合物(1)及根据需要的2价的卤化钴盐或三烷基胺,向其中供给氢从而实施手性氢化反应;也可以通过根据需要向在溶剂存在下制备1价的钴络合物(1)而得到的混合物中加入2价的卤化钴盐或三烷基胺,接着加入

化合物(2),向其中供给氢从而实施手性氢化反应;或者也可以通过向包含络合物(1)、化合物(2)、溶剂及根据需要的2价的卤化钴盐或三烷基胺的混合物中加入氢化物还原剂、烷基锂化合物或格氏试剂,将络合物(1)还原,向其中供给氢从而实施手性氢化反应。

[0129] 反应的进行程度可以利用例如气相色谱法、高效液相色谱法、薄层色谱法、核磁共振波谱分析、及红外吸收光谱分析等分析手段来确认。

[0130] 作为光学活性化合物(3),例如,可举出1-乙酰基-2,2,4-三甲基-1,2,3,4-四氢喹啉、1-乙酰基-2,2,4-三甲基-6-氟-1,2,3,4-四氢喹啉、1-乙酰基-2,2,4-三甲基-6-乙氧基-1,2,3,4-四氢喹啉、1-乙酰基-2,2-二甲基-4-乙基-1,2,3,4-四氢喹啉、1-乙酰基-2,2-二甲基-4-丙基-1,2,3,4-四氢喹啉、1-乙酰基-2,2-二甲基-4-丁基-1,2,3,4-四氢喹啉、1-乙酰基-2,2-二乙基-4-甲基-1,2,3,4-四氢喹啉、1-乙酰基-2,2-二丙基-4-甲基-1,2,3,4-四氢喹啉、1-乙基羰基-2,2,4-三甲基-1,2,3,4-四氢喹啉、1-乙基羰基-2,2-二甲基-4-乙基-1,2,3,4-四氢喹啉、1-乙基羰基-2,2-二甲基-4-丙基-1,2,3,4-四氢喹啉、1-乙基羰基-2,2-二乙基-4-甲基-1,2,3,4-四氢喹啉、1-乙基羰基-2,2-二丙基-4-甲基-1,2,3,4-四氢喹啉、1-乙酰基-2,2,4,7-四甲基-1,2,3,4-四氢喹啉、及1-乙酰基-2,2,4,6,7-五甲基-1,2,3,4-四氢喹啉。

[0131] 在得到的反应混合物中,通常包含光学活性化合物(3),反应结束后,可以进行浓缩处理、清洗处理、或结晶处理等,由此将光学活性化合物(3)分离并取出。在供于接下来说明的光学活性化合物(3)与酸的反应的情况下,通常对上述反应混合物进行浓缩处理后直接供给。

[0132] 接下来,对使光学活性化合物(3)与酸反应而得到上述式(4)表示的光学活性的化合物(本说明书中,以下有时也记载为“光学活性化合物(4)”)、接着使光学活性化合物(4)与水反应而得到上述式(5)表示的光学活性的化合物(本说明书中,以下有时也记载为“光学活性化合物(5)”)的工序进行说明。以下,有时分别将光学活性化合物(3)与酸的反应记载为异构化反应,将光学活性化合物(4)与水的反应记载为水解反应。

[0133] 异构化反应可以依照例如J.Chem.Soc.(C),1966年,514页或日本特开平7-215921号公报等中记载的方法来实施。

[0134] 作为酸,优选为硫酸。硫酸浓度通常为90重量%至98重量%的范围,从收率的方面考虑,优选为92重量%至97重量%的范围。

[0135] 光学活性化合物(3)与酸的反应可在不存在有机溶剂的条件下实施,反应温度通常为20°C至80°C的范围。

[0136] 相对于光学活性化合物(3)1重量份而言,酸的使用量通常为1重量份至10重量份的范围。

[0137] 作为得到的光学活性化合物(4),例如,可举出N-乙酰基-1,1,3-三甲基-4-氨基茛菪满、N-乙酰基-7-氟-1,1,3-三甲基-4-氨基茛菪满、N-乙酰基-7-乙氧基-1,1,3-三甲基-4-氨基茛菪满、N-乙酰基-1,1-二甲基-3-乙基-4-氨基茛菪满、N-乙酰基-1,1-二甲基-3-丙基-4-氨基茛菪满、N-乙酰基-1,1-二甲基-3-丁基-4-氨基茛菪满、N-乙酰基-1,1-二丙基-3-甲基-4-氨基茛菪满、N-乙基羰基-1,1,3-三甲基-4-氨基茛菪满、N-乙基羰基-1,1-二甲基-3-乙基-4-氨基茛菪满、N-乙基羰基-1,1-二甲基-3-丙基-4-氨基茛菪满、N-乙基羰基-1,1-二甲基-3-丁基-4-氨基茛菪满、N-乙基羰基-1,1-二乙基-3-甲基-4-氨基茛菪满、N-乙基羰基-1,1-二丙基-3-甲

基-4-氨基茛满、N-乙酰基-1,1,3,6-四甲基-4-氨基茛满、及N-乙酰基-1,1,3,6,7-五甲基-4-氨基茛满。

[0138] 异构化反应结束后,可以从所得到的反应混合物中取出光学活性化合物(4),但通常通过向所得到的反应混合物中加入水来进行水解反应。

[0139] 水解反应的反应温度通常为50°C至110°C的范围。

[0140] 相对于光学活性化合物(4)1重量份而言,水的使用量通常为1重量份至10重量份的范围。

[0141] 作为得到的光学活性化合物(5),例如,可举出1,1,3-三甲基-4-氨基茛满、7-氟-1,1,3-三甲基-4-氨基茛满、7-乙氧基-1,1,3-三甲基-4-氨基茛满、1,1-二甲基-3-乙基-4-氨基茛满、1,1-二甲基-3-丙基-4-氨基茛满、1,1-二甲基-3-丁基-4-氨基茛满、1,1-二丙基-3-甲基-4-氨基茛满、1,1-二乙基-3-甲基-4-氨基茛满、1,1,3,6-四甲基-4-氨基茛满、及1,1,3,6,7-五甲基-4-氨基茛满。

[0142] 利用碱对所得到的反应混合物进行中和,使用甲苯等不与水混溶的有机溶剂进行萃取,由此可得到包含光学活性化合物(5)的溶液。光学活性化合物(5)的对映体比例(R体/S体或S体/R体)通常为60/40至90/10的范围。

[0143] 接下来,对在使上文中得到的光学活性化合物(5)中的光学活性的1,1,3-三甲基-4-氨基茛满(式(5)中的R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>及R<sup>8</sup>为甲基、而且R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>及R<sup>11</sup>为氢原子的化合物)溶解于溶剂之后、使用光学活性的酒石酸进行光学拆分的(本说明书中,以下有时也记载为“光学拆分”)工序进行说明。

[0144] 关于1,1,3-三甲基-4-氨基茛满的光学拆分,记载于国际公开2015/118793号公报中,本发明的光学拆分也可以依照该国际公报的记载来进行。该国际公开公报中记载了将光学纯度为0% e. e. 至25% e. e. (即,对映体比例(R体/S体或S体/R体)为50/50至62.5/37.5)的范围的1,1,3-三甲基-4-氨基茛满供于光学拆分。本发明中,通过将经由此前说明的手性氢化反应、异构化反应及水解反应得到的光学纯度高的1,1,3-三甲基-4-氨基茛满供于光学拆分,从而可更高效地得到光学纯度更高的1,1,3-三甲基-4-氨基茛满。本发明的被供于光学拆分的1,1,3-三甲基-4-氨基茛满的光学纯度通常为40% e. e. 至80% e. e. (例如,66% e. e. 以上)(即,对映体比例(R体/S体或S体/R体)为70/30至90/10)的范围。已知上述式(7)表示的光学活性的化合物的R体的植物病害防除效力高(参见国际公开第2011/162397号),从用作其中间体的观点考虑,1,1,3-三甲基-4-氨基茛满优选R体的比率高。即,对于本发明的被供于光学拆分的1,1,3-三甲基-4-氨基茛满而言,对映体比例优选以R体/S体计为70/30以上,更优选为70/30至90/10的范围。

[0145] 为了对R体的比率高高的1,1,3-三甲基-4-氨基茛满进行光学拆分来提高R体的比率,使用D-酒石酸作为光学活性的酒石酸,为了对S体的比率高高的1,1,3-三甲基-4-氨基茛满进行光学拆分来提高S体的比率,使用L-酒石酸作为光学活性的酒石酸。

[0146] 光学活性的酒石酸通常可以使用市售品。

[0147] 相对于光学活性的1,1,3-三甲基-4-氨基茛满1摩尔(R体与S体的合计)而言,光学活性的酒石酸的使用量通常为0.7摩尔至1.3摩尔、优选为0.8至1.2摩尔的范围。

[0148] 作为溶剂,可举出甲醇、乙醇、2-丙醇等醇溶剂;四氢呋喃等醚溶剂;乙腈等腈溶剂;乙酸乙酯等酯溶剂;甲苯、二甲苯、乙基苯等芳香族烃溶剂;单氯苯等卤代芳香族烃溶

剂;庚烷、己烷等脂肪族烃溶剂;环戊烷、环己烷等脂环式烃溶剂;及水。也可以混合使用2种以上的溶剂。优选为醇溶剂或水、或者它们的混合溶剂。

[0149] 相对于光学活性的1,1,3-三甲基-4-氨基茛满1重量份而言,溶剂的使用量通常为0.5重量份至10重量份的范围。

[0150] 本发明的光学拆分优选通过将光学活性的1,1,3-三甲基-4-氨基茛满、光学活性的酒石酸和溶剂混合来实施。

[0151] 混合温度通常为20°C至70°C的范围。

[0152] 混合顺序没有特别限定,可以将光学活性的1,1,3-三甲基-4-氨基茛满、光学活性的酒石酸和溶剂一次性地混合,也可以向光学活性的酒石酸与溶剂的混合物中加入光学活性的1,1,3-三甲基-4-氨基茛满,也可以向光学活性的1,1,3-三甲基-4-氨基茛满中加入光学活性的酒石酸与溶剂的混合物,也可以向光学活性的1,1,3-三甲基-4-氨基茛满与溶剂的混合物中加入光学活性的酒石酸。

[0153] 使用醇溶剂与水的混合溶剂的情况下,可以将光学活性的1,1,3-三甲基-4-氨基茛满、光学活性的酒石酸、甲醇和水一次性地混合,也可以向光学活性的酒石酸、醇溶剂与水的混合物中加入光学活性的1,1,3-三甲基-4-氨基茛满,也可以向光学活性的1,1,3-三甲基-4-氨基茛满中加入光学活性的酒石酸、醇溶剂与水的混合物,也可以向光学活性的酒石酸、醇溶剂与光学活性的1,1,3-三甲基-4-氨基茛满的混合物中加入水,也可以向光学活性的1,1,3-三甲基-4-氨基茛满、醇溶剂与水的混合物中加入光学活性的酒石酸。

[0154] 在这些混合顺序中,后面加入的物质可以一次加入全部量,也可以按数次分批(例如,滴加)加入,也可以连续地加入。向光学活性的1,1,3-三甲基-4-氨基茛满与溶剂的混合物中加入光学活性的酒石酸的情况下,优选连续地加入光学活性的酒石酸。

[0155] 通常,在混合结束的时间点,得到的混合物为溶液,通过将其冷却,从而使包含光学活性的1,1,3-三甲基-4-氨基茛满和光学活性的酒石酸盐的晶体析出。使用醇溶剂的情况下,通常,析出的晶体为溶剂合物。

[0156] 冷却后的温度为比上述的混合温度低的温度,优选为-20°C至30°C的范围,更优选为-10°C至20°C的范围。

[0157] 冷却速度通常为1°C/小时至10°C/小时的范围,通过以所述冷却速度将混合物冷却,能够析出包含高光学纯度的1,1,3-三甲基-4-氨基茛满和光学活性的酒石酸的晶体。冷却速度优选为1°C/小时至8°C/小时的范围,更优选为3°C/小时至6°C/小时的范围。

[0158] 通过对所得到的混合物进行过滤处理,可得到包含光学活性的1,1,3-三甲基-4-氨基茛满和光学活性的酒石酸的晶体。将R体的比率高的1,1,3-三甲基-4-氨基茛满、D-酒石酸和甲醇混合来进行光学拆分的情况下,可以通过过滤处理而分离为包含(R)-1,1,3-三甲基-4-氨基茛满的D-酒石酸盐的甲醇溶剂合物的晶体、和包含(S)-1,1,3-三甲基-4-氨基茛满及其D-酒石酸盐的溶液。

[0159] 对于所得到的晶体,可以利用光学拆分中所使用的溶剂或除此以外的作为可用于光学拆分的溶剂而在上文中记述的溶剂进行清洗,也可以根据需要进行干燥。

[0160] 通过将这样得到的晶体与碱金属氢氧化物的水溶液混合,能够分解为光学活性的1,1,3-三甲基-4-氨基茛满、和光学活性的酒石酸的碱金属盐。

[0161] 作为碱金属氢氧化物,可举出氢氧化钠及氢氧化钾。

[0162] 关于碱金属氢氧化物的使用量,相对于光学拆分中所使用的光学活性的酒石酸1摩尔而言,按碱金属换算,通常为1摩尔至3摩尔的范围。

[0163] 混合温度通常为10°C至80°C的范围。

[0164] 碱金属氢氧化物的水溶液的混合可以在有机溶剂的存在下实施。作为有机溶剂,例如,可举出甲苯、二甲苯、及乙基苯等芳香族烃溶剂;单氯苯等卤代芳香族烃溶剂;庚烷及己烷等脂肪族烃溶剂;环戊烷及环己烷等脂环式烃溶剂;乙醚及叔丁基甲基醚等醚溶剂;及乙酸乙酯等酯溶剂。

[0165] 相对于包含光学活性的1,1,3-三甲基-4-氨基茛满和光学活性的酒石酸盐的晶体1重量份而言,有机溶剂的使用量通常为10重量份以下。

[0166] 关于混合顺序,可以将包含光学活性的1,1,3-三甲基-4-氨基茛满和光学活性的酒石酸盐的晶体、碱金属氢氧化物的水溶液、和根据需要的有机溶剂一次性地混合,也可以向前述晶体与有机溶剂的混合物中加入碱金属氢氧化物的水溶液,也可以向碱金属氢氧化物的水溶液与有机溶剂的混合物中加入前述晶体。其中,优选向碱金属氢氧化物与有机溶剂的混合物中加入前述晶体。

[0167] 混合结束后,可以从所得到的混合物中除去水层,根据需要从所得到的有机层中蒸馏除去有机溶剂,由此将光学活性的1,1,3-三甲基-4-氨基茛满取出。得到的1,1,3-三甲基-4-氨基茛满的光学活性高于供于光学拆分的1,1,3-三甲基-4-氨基茛满的光学活性。

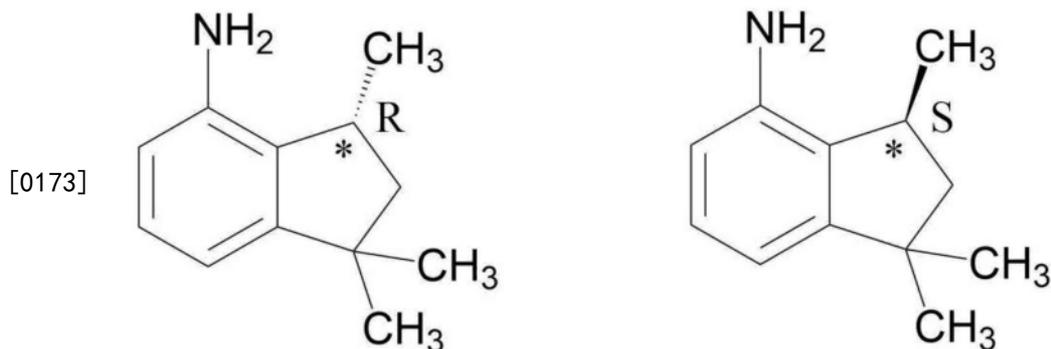
[0168] 接下来,对通过基于酸的优先结晶来实施的方法进行说明。

[0169] 本发明的优先结晶包括下述工序:第1工序,在溶剂的存在下将光学活性的1,1,3-三甲基-4-氨基茛满与非手性的酸混合,使它们的酸盐析出;以及第2工序,将通过第1工序得到的酸盐与碱混合,得到光学活性的1,1,3-三甲基-4-氨基茛满。

[0170] 首先,对将包含光学活性的1,1,3-三甲基-4-氨基茛满的溶液与酸混合而使酸盐析出的第1工序进行说明。

[0171] 供于第1工序的光学活性的1,1,3-三甲基-4-氨基茛满的光学纯度为40%e.e.以上(例如,66%e.e.以上)时,通过第2工序得到的光学活性的1,1,3-三甲基-4-氨基茛满的光学纯度容易变高(通常为89%e.e.以上,例如成为91%e.e.以上、92%e.e.以上、96%e.e.以上、97%e.e.以上、99%e.e.以上),从上述方面考虑是优选的。从作为上述专利文献1中记载的具有植物病害预防效果的化合物的合成中间体而言有用这样的方面考虑,光学活性的1,1,3-三甲基-4-氨基茛满优选包含大量的R体。供于第1工序的光学活性的1,1,3-三甲基-4-氨基茛满包含大量的R体时,通常,通过第2工序得到的光学活性的1,1,3-三甲基-4-氨基茛满包含大量的R体。

[0172] 将1,1,3-三甲基-4-氨基茛满的R体及S体各自的结构式示于下文。



[0174] 作为光学活性的1,1,3-三甲基-4-氨基茛满的制造方法,可举出下述制造方法:将2,2,4-三甲基-1-喹啉用光学活性的酰化剂进行酰化后,进行氢化,得到光学活性的2,2,4-三甲基-1,2,3,4-四氢喹啉衍生物,进一步使用硫酸进行异构化后,进行水解(例如,参见日本特开平7-215921号公报)。另外,可通过对2,2,4-三甲基-1-喹啉衍生物进行手性氢化而得到前述的光学活性的2,2,4-三甲基-1,2,3,4-四氢喹啉衍生物也是已知的(例如,参见国际公开第2015/141564号),接着将其用硫酸进行异构化后进行水解,由此也可以得到光学活性的1,1,3-三甲基-4-氨基茛满。本发明的第一工序中,可以供给通过这些方法得到的光学活性的1,1,3-三甲基-4-氨基茛满。

[0175] 作为酸,可以为非手性的酸,只要是能使光学活性的1,1,3-三甲基-4-氨基茛满中包含的、量较多的光学活性体的光学活性体盐优先析出的酸即可。

[0176] 为了形成上述盐,通常使用酸解离常数(pKa)小于2.8的酸。

[0177] 此处,所谓酸解离常数,是由考虑到从酸释放出氢离子的酸解离反应的情况下的酸的电离平衡的平衡常数(Ka)、或作为其负的常用对数的解离常数(pKa)表示的、显示酸的强度的一个指标。平衡常数Ka值越大、或者解离常数pKa值越小,表示该酸为越强的酸。

[0178] 作为本发明中的酸解离常数(pKa),在作为化学文摘社(Chemical Abstracts Service)所提供的数据库的SciFinder中收录有计算值(使用Advanced Chemistry Development(ACD/Labs)Software V11.02算出的值)的情况下,采用该值。所述值例如可从化学信息协会的主页(<https://www.jaici.or.jp/SCIFINDER/>)检索。关于计算值未收录于SciFinder的酸,采用在Chemical Book的主页(<https://www.chemicalbook.com/>)中登载的数据,关于在所述主页中也未登载的酸,采用应用催化A:总论(Applied Catalysis A: General)492(2015)252-261中记载的值,进而在所述杂志中也未登载的情况下,采用使用Advanced Chemistry Development(ACD/Labs)Software V11.02计算的值。

[0179] 作为酸解离常数(pKa)小于2.8的酸,可举出硫酸、硫酸氢盐、氨基磺酸、有机磺酸、氢卤酸、磷酸、有机磷酸类、硝酸、四氟硼酸及羧酸,优选使用选自这些酸组成的组中的1种以上的酸。

[0180] 作为硫酸氢盐,可举出硫酸氢钠、硫酸氢锂、及硫酸氢钾等硫酸氢碱金属盐。

[0181] 作为有机磺酸,可举出甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、樟脑磺酸、及牛磺酸等。

[0182] 作为氢卤酸,可举出盐酸、氢溴酸、及氢碘酸。

[0183] 作为有机磷酸类,可举出磷酸二氢苯酯、磷酸二氢乙酯、苯基膦酸、及甲基膦酸等。

[0184] 作为羧酸,可举出草酸、三氯乙酸、三氟乙酸、二氯乙酸、单氯乙酸、单溴乙酸、2-硝

基苯甲酸、及五氟苯基羧酸等。

[0185] 它们之中,更优选使用选自自由硫酸、硫酸氢盐、氨基磺酸、有机磺酸、氢卤酸、磷酸、有机磷酸类、硝酸、四氟硼酸、及羧酸组成的组中的1种以上的酸。进一步优选使用选自自由硫酸、硫酸氢钠、硫酸氢钾、氨基磺酸、甲磺酸、对甲苯磺酸、苯磺酸、盐酸、氢溴酸、磷酸、苯基磷酸、磷酸二氢苯酯、硝酸、四氟硼酸、草酸、三氟乙酸、三氯乙酸、2-硝基苯甲酸、氯乙酸、及溴乙酸组成的组中的1种以上的酸。进一步更优选使用选自自由硫酸、硫酸氢钠、硫酸氢钾、氨基磺酸、甲磺酸、对甲苯磺酸、苯磺酸、盐酸、氢溴酸、磷酸、苯基磷酸、磷酸二氢苯酯、硝酸、四氟硼酸、草酸、三氟乙酸、三氯乙酸、及2-硝基苯甲酸组成的组中的1种以上的酸。

[0186] 关于酸的使用量,相对于光学活性的1,1,3-三甲基-4-氨基茛满1摩尔而言,在硫酸以外的酸的情况下,通常为0.7摩尔至1.5摩尔、优选为0.7摩尔至1.0摩尔的范围,在硫酸的情况下,通常为0.35摩尔至0.5摩尔、优选为0.35摩尔至0.45摩尔的范围。

[0187] 作为溶剂,可举出甲醇、乙醇、及2-丙醇等醇溶剂;水;四氢呋喃等醚溶剂;乙腈等腈溶剂;乙酸乙酯等酯溶剂;甲苯、二甲苯、及乙基苯等芳香族烃溶剂;单氯苯等卤代芳香族烃溶剂;庚烷、及己烷等脂肪族烃溶剂;以及环戊烷、及环己烷等脂环式烃溶剂,优选为醇溶剂、芳香族烃溶剂、水。也可以混合使用它们中的2种以上的溶剂。

[0188] 相对于1,1,3-三甲基-4-氨基茛满1重量份而言,溶剂的使用量通常为0.5重量份至20重量份、优选为1.0重量份至10重量份的范围。

[0189] 混合温度通常为20°C至100°C的范围。

[0190] 关于混合顺序,可以将1,1,3-三甲基-4-氨基茛满、酸和溶剂一次性地混合,也可以在将酸与溶剂混合之后向得到的混合物中加入1,1,3-三甲基-4-氨基茛满。也可以向1,1,3-三甲基-4-氨基茛满中加入酸与溶剂的混合物。另外,也可以在将1,1,3-三甲基-4-氨基茛满与溶剂混合之后向得到的混合物中加入酸、或酸与溶剂的混合物。优选地,在将1,1,3-三甲基-4-氨基茛满与溶剂混合之后向得到的混合物中加入酸、或酸与溶剂的混合物的方法是优选的。另外,在混合后,即使冷却也不析出晶体的情况下,可以通过将溶剂的一部分蒸馏除去而使晶体析出。

[0191] 混合可以一并进行,但也可以连续地加入,也可以分批(例如,滴加)地进行。向1,1,3-三甲基-4-氨基茛满与溶剂的混合物中加入酸的情况下,酸可以一并加入,也可以连续地加入,但优选分批地加入。

[0192] 也存在仅通过将光学活性的1,1,3-三甲基-4-氨基茛满的溶液与酸混合而使光学活性的1,1,3-三甲基-4-氨基茛满的酸盐析出的情况,但通常可以通过对所得到的混合物进行冷却而使光学活性的1,1,3-三甲基-4-氨基茛满的酸盐析出。可以通过过滤等固液分离处理而将从混合物析出的盐分离,由此分离为光学活性的1,1,3-三甲基-4-氨基茛满的该酸盐、和包含剩余的1,1,3-三甲基-4-氨基茛满及其酸盐的溶液。即使冷却也不析出光学活性的1,1,3-三甲基-4-氨基茛满的酸盐的情况下,可以通过将溶剂的一部分蒸馏除去而使盐析出。

[0193] 冷却后的温度为比上述的混合温度低的温度,优选为-20°C至30°C的范围,更优选为-10°C至20°C的范围。

[0194] 冷却速度没有特别限制,通常为1°C/小时至100°C/小时左右的范围。

[0195] 由第1工序取出的光学活性的1,1,3-三甲基-4-氨基茛满的酸盐可以直接供于后

面的第2工序,也可以在利用选自前述的溶剂中的至少1种溶剂进行清洗之后供给。另外,也可以根据需要进行干燥之后供于第2工序。

[0196] 接下来,对将通过第1工序得到的酸盐与碱混合而得到光学活性的1,1,3-三甲基-4-氨基茛满的第2工序进行说明。

[0197] 作为碱,只要是具有能够将光学活性的1,1,3-三甲基-4-氨基茛满的酸盐分解的碱强度的碱,就可以没有特别限定地使用。

[0198] 作为碱,可举出无机碱及有机碱。

[0199] 作为无机碱,可举出碱金属氢氧化物、碱土金属氢氧化物、碳酸碱金属、碳酸碱土金属、及磷酸碱金属等。

[0200] 作为碱金属氢氧化物,可举出氢氧化钠及氢氧化钾。

[0201] 作为碱土金属氢氧化物,可举出氢氧化钙及氢氧化镁。

[0202] 作为碳酸碱金属,可举出碳酸钾及碳酸钠。

[0203] 作为碳酸碱土金属,可举出碳酸钙及碳酸镁。

[0204] 作为磷酸碱金属,可举出磷酸三钠及磷酸三钾。

[0205] 优选为碱金属氢氧化物。

[0206] 作为有机碱,可举出叔胺、仲胺、及伯胺。

[0207] 作为叔胺,可举出三乙基胺、三丙基胺、及三丁基胺等。

[0208] 作为仲胺,可举出二乙基胺、二丙基胺、及二丁基胺等。

[0209] 作为伯胺,可举出丁基胺及苄基胺等。

[0210] 优选为叔胺。

[0211] 关于碱的量,相对于第1工序中使用的酸1摩尔而言,按碱换算,通常为0.5摩尔至3摩尔的范围。混合温度通常为10°C至80°C的范围。

[0212] 通过第1工序得到的盐与碱的混合可以在有机溶剂及/或水的存在下实施。作为有机溶剂,可举出甲苯、二甲苯及乙基苯等芳香族烃溶剂;单氯苯等卤代芳香族烃溶剂;庚烷及己烷等脂肪族烃溶剂;环戊烷及环己烷等脂环式烃溶剂;乙醚及叔丁基甲基醚等醚溶剂;及乙酸乙酯等酯溶剂;及它们中的2种以上的混合溶剂,但不限于此。相对于盐1重量份而言,有机溶剂及/或水的使用量合计通常为10重量份以下。

[0213] 关于混合顺序,可以将光学活性的1,1,3-三甲基-4-氨基茛满的酸盐、已根据需要制成水溶液的碱、和根据需要的有机溶剂一次性地混合,也可以将酸盐与根据需要的有机溶剂的混合物、和已根据需要制成水溶液的碱混合。另外,也可以向已根据需要制成水溶液的碱、与根据需要的有机溶剂的混合物中加入酸盐。特别优选向有机溶剂与已根据需要制成水溶液的碱的混合物中加入酸盐。

[0214] 混合结束后,混合物通常分离为有机层和水层,通过对其进行分液处理而得到有机层,根据需要将有有机溶剂蒸馏除去,从而能够将光学活性的1,1,3-三甲基-4-氨基茛满取出。如上所述,这样得到的光学活性的1,1,3-三甲基-4-氨基茛满的光学纯度通常高于供于第1工序的光学活性的1,1,3-三甲基-4-氨基茛满的光学纯度。

[0215] 另外,将光学活性的1,1,3-三甲基-4-氨基茛满用于后述的酰胺化反应D的情况下,通过保持酸盐的状态而供于与式(1-3)表示的化合物的反应,从而首先使酸盐被反应体系中的碱中和,提供光学活性的1,1,3-三甲基-4-氨基茛满,其与式(1-3)表示的化合物反

应,由此能够连续地进行本发明的第2工序和酰胺化反应D。

[0216] 最后,对使经由上述的手性氢化反应、异构化反应及水解反应、以及根据需要的光学拆分(或优先结晶)得到的光学活性的1,1,3-三甲基-4-氨基茛满与上述式(6)表示的化合物(本说明书中,以下有时也记载为“化合物(6)”)反应而得到上述式(7)表示的光学活性的化合物(本说明书中,以下有时也记载为“光学活性化合物(7)”)的工序进行说明。以下,有时将光学活性的1,1,3-三甲基-4-氨基茛满与化合物(6)的反应记载为“酰胺化反应”。

[0217] 上述式(6)中的 $R^{12}$ 优选为氢原子或甲基,更优选为氢原子。

[0218]  $R^{13}$ 优选为甲基、单氟甲基、二氟甲基或三氟甲基,更优选为二氟甲基。

[0219]  $R^{14}$ 优选为氯原子、乙氧基及羟基,更优选为氯原子。

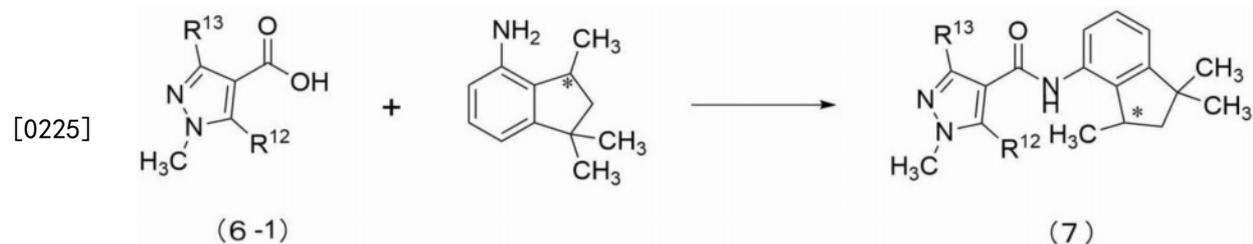
[0220] 作为化合物(6),可举出1-甲基-3-二氟甲基吡唑-4-甲酸乙酯、1-甲基-3-二氟甲基吡唑-4-甲酸、及1-甲基-3-二氟甲基吡唑-4-甲酰氯等。

[0221] 作为得到的光学活性化合物(7),可举出(R)-(-)-N-(1,1,3-三甲基茛满-4-基)-1-甲基-3-二氟甲基吡唑-4-甲酰胺等。

[0222] 酰胺化反应在光学活性的1,1,3-三甲基-4-氨基茛满与化合物(6)反应的条件下实施即可,但优选为以下的酰胺化反应A、B、C或D。

[0223] <酰胺化反应A>

[0224] 酰胺化反应A是使光学活性的1,1,3-三甲基-4-氨基茛满、与上述式(6)中的 $R^{14}$ 为羟基的化合物(本说明书中,以下有时记载为“化合物(6-1)”)在水缩合剂的存在下反应而得到光学活性化合物(7)的反应。



[0226] (式中, $R^{12}$ 及 $R^{13}$ 表示与上文相同的含义。)

[0227] 作为脱水缩合剂,可举出1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐、及1,3-二环己基碳二亚胺等碳二亚胺化合物、以及(苯并三唑-1-基氧基)三(二甲基氨基)磷六氟磷酸盐。

[0228] 相对于化合物(6-1)1摩尔而言,脱水缩合剂的使用量通常为1摩尔至5摩尔的范围。

[0229] 相对于化合物(6-1)1摩尔而言,光学活性的1,1,3-三甲基-4-氨基茛满的使用量通常为0.5摩尔至3摩尔的范围。

[0230] 光学活性的1,1,3-三甲基-4-氨基茛满与化合物(6-1)的反应通常在对于反应而言为非活性的溶剂的存在下进行。作为上述溶剂,可举出四氢呋喃、二氧杂环己烷、乙二醇二甲基醚、及叔丁基甲基醚等醚溶剂;己烷、庚烷、辛烷等脂肪族烃溶剂;甲苯、二甲苯、及乙基苯等芳香族烃溶剂;氯苯等卤代烃溶剂;乙酸丁酯、及乙酸乙酯等酯溶剂;乙腈等腈溶剂;N,N-二甲基甲酰胺等酰胺溶剂;二甲基亚砷等亚砷溶剂、及吡啶等含氮芳香族化合物溶剂;以及它们中的2种以上的混合溶液。相对于化合物(6-1)1重量份而言,溶剂的使用量通常为1重量份至20重量份的范围。反应温度通常为 $-20^{\circ}\text{C}$ 至 $150^{\circ}\text{C}$ 的范围,反应时间通常为1小时

至24小时的范围。

[0231] 反应结束后,可以将所得到的反应混合物与水、碳酸氢钠水溶液、碳酸钠水溶液、氯化铵水溶液、氢氧化钠水溶液或氢氧化钾水溶液等碱的水溶液、或者盐酸、硫酸、磷酸或乙酸等酸的水溶液混合,使固体析出,对所得到的混合物进行过滤,由此将光学活性化合物(7)取出。在不析出固体的情况下,可以实施利用有机溶剂对所得到的混合物进行萃取并对有机层进行分离、干燥及浓缩等的后处理操作,由此将光学活性化合物(7)取出。有机层也可以利用水、碳酸氢钠水溶液等碱金属碳酸氢盐的水溶液、碳酸钠水溶液等碱金属碳酸盐的水溶液、氯化铵水溶液、氢氧化钠水溶液及氢氧化钾水溶液等碱金属氢氧化物的水溶液、或者盐酸、硫酸、磷酸及乙酸等酸的水溶液进行清洗。有机层的清洗通常于0°C至70°C、优选于20°C至60°C的范围内进行。所取出的光学活性化合物(7)也可以通过柱色谱法、及再结晶等来进一步纯化。

[0232] <酰胺化反应B>

[0233] 酰胺化反应B是使光学活性的1,1,3-三甲基-4-氨基茛满与化合物(6-1)在路易斯酸的存在下反应而得到光学活性化合物(7)的工序。

[0234] 作为路易斯酸,可举出:四氯化钛、四氯化锆、及氯化铝等金属氯化物;乙醇钛、丙醇钛、乙醇锆、丙醇锆、乙醇铝、丙醇铝、乙醇铈、及丙醇铈等金属醇盐化合物;四(二甲基氨基)钛、二氯双(二甲基氨基)钛、及四(二乙基氨基)钛等金属酰胺化合物;硼酸、3,5-双(三氟甲基)苯基硼酸、2,4-双(三氟甲基)苯基硼酸、及五氟苯基硼酸等硼化合物;三苯基甲基四(五氟苯基)硼酸盐、三苯基甲基四(3,5-双三氟甲基苯基)硼酸盐、及N,N-二甲基苯胺鎓四(五氟苯基)硼酸盐等硼酸盐化合物。

[0235] 相对于化合物(6-1)1摩尔而言,路易斯酸的使用量通常为0.001摩尔至3摩尔的范围。

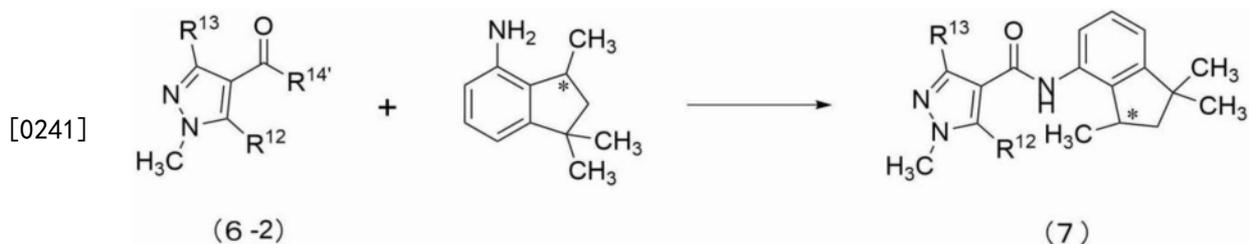
[0236] 相对于化合物(6-1)1摩尔而言,光学活性的1,1,3-三甲基-4-氨基茛满的使用量通常为0.5摩尔至3摩尔的范围。

[0237] 光学活性的1,1,3-三甲基-4-氨基茛满与化合物(6-1)的反应通常在对于反应而言为非活性的溶剂的存在下进行。作为上述溶剂,可举出作为可用于酰胺化反应A的溶剂而在上文中记述的溶剂。相对于化合物(6-1)1重量份而言,溶剂的使用量通常为1重量份至20重量份的范围。反应温度通常为-20°C至150°C的范围,反应时间通常为1小时至120小时的范围,优选一边将副反应生成的水除去一边进行反应。

[0238] 反应结束后,可以通过实施与酰胺化反应A同样的处理而将光学活性化合物(7)取出。

[0239] <酰胺化反应C>

[0240] 酰胺化反应C是使光学活性的1,1,3-三甲基-4-氨基茛满、与上述式(6)中的R<sup>14</sup>为可被1个以上的卤原子取代的C1-C10烷氧基的化合物(本说明书中,以下有时记载为“化合物(6-2)”)在路易斯酸或路易斯碱的存在下反应而得到光学活性化合物(7)的工序。



[0242] (式中,  $R^{12}$  及  $R^{13}$  表示与上文相同的含义,  $R^{14'}$  表示可被1个以上的卤原子取代的C1-C10烷氧基。)

[0243] 作为路易斯酸,可举出四氯化钛、四氯化锆、及氯化铝等金属氯化物、及乙醇钛、丙醇钛、乙醇锆、丙醇锆、乙醇铝、丙醇铝、乙醇铋及丙醇铋等金属醇盐化合物。

[0244] 相对于化合物(6-2)1摩尔而言,路易斯酸的使用量通常为0.01摩尔至3摩尔的范围。

[0245] 相对于化合物(6-2)1摩尔而言,光学活性的1,1,3-三甲基-4-氨基茛满的使用量通常为0.5摩尔至3摩尔的范围。

[0246] 作为路易斯碱,可举出:甲醇钠、乙醇钠、叔丁醇钠、甲醇钾、乙醇钾及叔丁醇钾等金属醇盐化合物;氢化钠等金属氢化物;二异丙基氨基锂及叔丁基锂等锂化合物;六甲基二硅氮烷钠及六甲基二硅氮烷钾等硅化合物;三甲基铝、三乙基铝及三异丁基铝等铝化合物。

[0247] 相对于化合物(6-2)1摩尔而言,路易斯碱的使用量通常为0.01摩尔至3摩尔的范围。

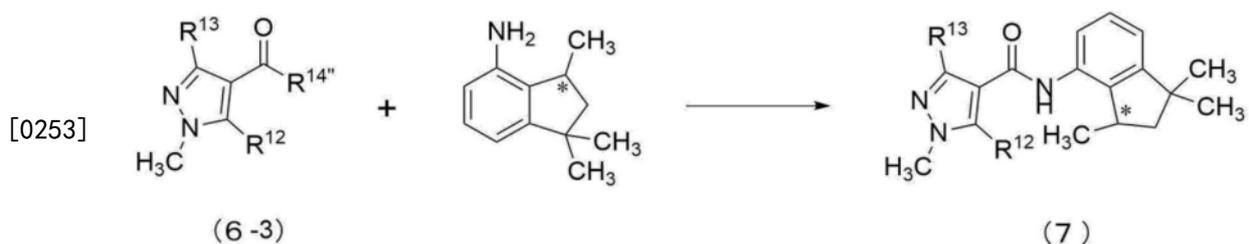
[0248] 相对于化合物(6-2)1摩尔而言,光学活性的1,1,3-三甲基-4-氨基茛满的使用量通常为0.5摩尔至3摩尔的范围。

[0249] 光学活性的1,1,3-三甲基-4-氨基茛满与化合物(6-2)的反应通常在对于反应而言为非活性的溶剂的存在下进行。作为上述溶剂,可举出作为可用于酰胺化反应A的溶剂而在上文中记述的溶剂。相对于化合物(6-2)1重量份而言,溶剂的使用量通常为1重量份至20重量份的范围。反应温度通常为 $-20^{\circ}\text{C}$ 至 $150^{\circ}\text{C}$ 的范围,反应时间通常为1小时至110小时的范围,优选一边将副反应生成的醇除去一边进行反应。

[0250] 反应结束后,可以通过实施与酰胺化反应A同样的处理而将光学活性化合物(7)取出。

[0251] <酰胺化反应D>

[0252] 酰胺化反应D是使光学活性的1,1,3-三甲基-4-氨基茛满与上述式(6)中的 $R^{14}$ 为卤原子的化合物(本说明书中,以下有时记载为“化合物(6-3)”)在碱的存在下反应而得到光学活性化合物(7)的工序。



[0254] (式中,  $R^{12}$  及  $R^{13}$  表示与上文相同的含义,  $R^{14''}$  表示卤原子。)

[0255] 作为碱,可举出:碳酸钠及碳酸钾等碱金属碳酸盐;三乙基胺及二异丙基乙基胺等

叔胺;以及,吡啶及4-二甲基氨基吡啶等含氮芳香族化合物。

[0256] 相对于光学活性的1,1,3-三甲基-4-氨基茛满1摩尔而言,碱的使用量通常为催化量至5摩尔、优选为1摩尔至3摩尔的范围。

[0257] 相对于光学活性的1,1,3-三甲基-4-氨基茛满1摩尔而言,化合物(6-3)的使用量通常为0.5摩尔至1.5摩尔、优选为0.8摩尔至1.3摩尔、更优选为1.0摩尔至1.2摩尔的范围。

[0258] 光学活性的1,1,3-三甲基-4-氨基茛满与化合物(6-3)的反应通常在溶剂的存在下进行。作为溶剂,只要是对于反应而言为非活性的溶剂即可,例如,可举出戊烷、己烷、庚烷、辛烷及环己烷等脂肪族烃溶剂;甲苯、二甲苯及乙基苯等芳香族烃溶剂;二氯甲烷、氯仿、1,2-二氯乙烷及四氯化碳等卤代脂肪族烃溶剂;氯苯、二氯苯及三氯苯等卤代芳香族烃溶剂;乙醚、二异丙基醚、叔丁基甲基醚、环己基甲基醚、乙二醇二甲基醚、四氢呋喃及二氧杂环己烷等醚溶剂;乙酸乙酯及乙酸丁酯等酯溶剂;乙腈等腈溶剂;及它们中的2种以上的混合溶液,优选为芳香族烃溶剂、卤代芳香族烃溶剂及醚溶剂,更优选为甲苯、二甲苯、乙基苯、氯苯及四氢呋喃。相对于光学活性的1,1,3-三甲基-4-氨基茛满1重量份而言,溶剂的使用量优选为1重量份至20重量份、更优选为2重量份至10重量份的范围。

[0259] 反应温度通常为-20°C至80°C、优选为0°C至70°C、更优选为20°C至60°C的范围,反应时间通常为0.1小时至24小时的范围。

[0260] 反应结束后,可以通过实施与酰胺化反应A同样的处理而将光学活性化合物(7)取出。

[0261] 所取出的光学活性化合物(7)也可以通过柱色谱法、及再结晶等来进一步纯化,优选进行纯化。

[0262] 作为纯化方法,优选为使光学活性化合物(7)溶解于溶剂并对溶液进行调整、使用该溶液进行再结晶的方法。在再结晶时,也可以使用晶种。

[0263] 作为上述溶剂,可举出戊烷、己烷、庚烷、辛烷及环己烷等脂肪族烃溶剂;甲苯、二甲苯及乙基苯等芳香族烃溶剂;二氯甲烷、氯仿、1,2-二氯乙烷及四氯化碳等卤代脂肪族烃溶剂;氯苯、二氯苯及三氯苯等卤代芳香族烃溶剂;乙醚、二异丙基醚、叔丁基甲基醚、环己基甲基醚、乙二醇二甲基醚、四氢呋喃及二氧杂环己烷等醚溶剂;乙酸乙酯及乙酸丁酯等酯溶剂;乙腈等腈溶剂;甲醇、乙醇及2-丙醇等醇溶剂;及它们中的2种以上的混合溶液,优选为脂肪族烃溶剂、芳香族烃溶剂、卤代芳香族烃溶剂及酯溶剂,更优选为甲苯、二甲苯、乙基苯、己烷、庚烷及乙酸乙酯。

[0264] 实施例

[0265] 以下,通过实施例来更详细地说明本发明。

[0266] 在实施例中,R体/S体的比率使用利用了手性柱的高效液相色谱法(面积百分率法)来进行分析。1,1,3-三甲基-4-氨基茛满及(R)-(-)-N-(1,1,3-三甲基茛满-4-基)-1-甲基-3-二氟甲基吡唑-4-甲酰胺各自的含量使用液相色谱法(内标法)来进行分析。

[0267] 实施例1

[0268] <二溴[2,6-双[4-(S)-叔丁基-2-噁唑基]吡啶]钴的合成>

[0269] 向经氮置换的带有回流冷凝管的100mL烧瓶中投入2,6-双[4-(S)-叔丁基-2-噁唑基]吡啶2.37g和四氢呋喃43g,于25°C进行搅拌,确认了2,6-双[4-(S)-叔丁基-2-噁唑基]吡啶已溶解。于25°C向所得到的溶液中加入溴化钴(II)1.31g后,对混合物进行升温,加热

回流2小时。冷却至室温后,从所得到的反应混合物中蒸馏除去溶剂,加入8g的四氢呋喃,制成浆状后,进一步加入甲基叔丁基醚185g,将混合物加热回流1小时。冷却至室温而使晶体析出,对所得到的晶体进行过滤,将晶体用甲基叔丁基醚150g清洗后,进行干燥,得到蓝绿色粉末3.41g。由EI-MS确认了所得到的粉末为二溴[2,6-双[4-(S)-叔丁基-2-噁唑基]吡啶]钴。收率:88%

[0270] EI-MS=546,548,550

[0271] 实施例2

[0272] <二溴[2,6-双[4-(S)-异丙基-2-噁唑基]吡啶]钴的合成>

[0273] 在实施例1中,代替2,6-双[4-(S)-叔丁基-2-噁唑基]吡啶2.37g,而使用2,6-双[4-(S)-异丙基-2-噁唑基]吡啶2.16g,除此以外,与实施例1同样地实施,得到蓝绿色粉末3.17g。收率:85%

[0274] 实施例3

[0275] <二溴[2,6-双[4-(S)-叔丁基-2-噁唑基]-4-甲氧基吡啶]钴的合成>

[0276] 在实施例1中,代替2,6-双[4-(S)-叔丁基-2-噁唑基]吡啶2.37g,而使用2,6-双[4-(S)-异丁基-2-噁唑基]-4-甲氧基吡啶2.59g,除此以外,与实施例1同样地实施,得到蓝绿色粉末3.54g。收率:85%

[0277] 实施例4

[0278] <二溴[2,6-双[4-(S)-叔丁基-2-噁唑基]吡啶]钴的基于氢化物还原络合物的手性氢化反应>

[0279] 向带有玻璃内筒管的100mL高压釜中投入二溴[2,6-双[4-(S)-叔丁基-2-噁唑基]吡啶]钴88mg、1-乙酰基-1,2-二氢-2,2,4-三甲基-1-喹啉3.44g及四氢呋喃11.5g。进行氮置换后,升温至35℃,向所得到的混合物中加入1M的三乙基硼氢化钠/四氢呋喃溶液0.64mL,进行氢置换,利用氢加压至0.95MPa,于35℃在加压下将混合物搅拌1小时。反应后,冷却至15℃后,进行氮置换,使用高效液相色谱法对所得到的反应混合物的R体比、和1-乙酰基-2,2,4-三甲基-1,2,3,4-四氢喹啉的收率进行分析。R体比=82.5%,收率=99%

[0280] 实施例5

[0281] <二氯[2,6-双[4-(S)-叔丁基-2-噁唑基]吡啶]钴的基于氢化物还原络合物的手性氢化反应>

[0282] 向带有玻璃内筒管的100mL高压釜中投入二氯[2,6-双[4-(S)-叔丁基-2-噁唑基]吡啶]钴74mg、1-乙酰基-1,2-二氢-2,2,4-三甲基-1-喹啉3.44g及四氢呋喃11.5g。进行氮置换后,升温至35℃,向所得到的混合物中加入1M的三乙基硼氢化钠/四氢呋喃溶液0.64mL,进行氢置换,利用氢加压至0.95MPa,于35℃在加压下将混合物搅拌1小时。反应后,冷却至15℃后,进行氮置换,使用高效液相色谱法对所得到的反应混合物的R体比、和1-乙酰基-2,2,4-三甲基-1,2,3,4-四氢喹啉的收率进行分析。R体比=70%,收率=99%

[0283] 实施例6

[0284] <二溴[2,6-双[4-(S)-叔丁基-2-噁唑基]吡啶]钴的基于氢化物还原络合物的手性氢化反应>

[0285] 向带有玻璃内筒管的100mL高压釜中投入二溴[2,6-双[4-(S)-叔丁基-2-噁唑基]吡啶]钴44mg、1-乙酰基-1,2-二氢-2,2,4-三甲基-1-喹啉6.89g、溴化钴(II)17.5mg及四氢

咪喃11.5g。进行氮置换后,将混合物升温至40°C,向所得到的混合物中加入1M的三乙基硼氢化钠/四氢咪喃溶液0.8mL,进行氢置换,利用氢加压至0.95MPa,于40°C在加压下将混合物搅拌2小时。反应后,将混合物冷却至15°C后,进行氮置换,使用高效液相色谱法对所得到的反应混合物的R体比、和1-乙酰基-2,2,4-三甲基-1,2,3,4-四氢喹啉的收率进行分析。R体比=75.0%,收率=100%

[0286] 实施例7

[0287] <二溴[2,6-双[4-(S)-叔丁基-2-噁唑基]吡啶]钴的基于氢化物还原络合物的手性氢化反应>

[0288] 除了在实施例6中不添加溴化钴(II)之外,依照实施例6的方法实施反应。反应后,将混合物冷却至15°C后,进行氮置换,使用高效液相色谱法对所得到的反应混合物的R体比、和1-乙酰基-2,2,4-三甲基-1,2,3,4-四氢喹啉的收率进行分析。R体比=58.0%,收率=85%

[0289] 实施例8

[0290] <二溴[2,6-双[4-(S)-叔丁基-2-噁唑基]吡啶]钴的基于氢化物还原络合物的手性氢化反应>

[0291] 向带有玻璃内筒管的100mL高压釜中投入二溴[2,6-双[4-(S)-叔丁基-2-噁唑基]吡啶]钴88mg、1-乙酰基-1,2-二氢-2,2,4-三甲基-1-喹啉6.89g、溴化钴(II)35mg及四氢咪喃11.5g。进行氮置换后,升温至40°C,向所得到的混合物中加入1M的三乙基硼氢化钠/四氢咪喃溶液1.6mL,进行氢置换,利用氢加压至0.95MPa,于40°C在加压下将混合物搅拌2小时。反应后,将混合物冷却至15°C后,进行氮置换,使用高效液相色谱法对所得到的反应混合物的R体比、和1-乙酰基-2,2,4-三甲基-1,2,3,4-四氢喹啉的收率进行分析。R体比=72.5%,收率=100%

[0292] 实施例9

[0293] <二溴[2,6-双[4-(S)-叔丁基-2-噁唑基]吡啶]钴的基于氢化物还原络合物的手性氢化反应>

[0294] 向带有玻璃内筒管的100mL高压釜中投入二溴[2,6-双[4-(S)-叔丁基-2-噁唑基]吡啶]钴44mg、1-乙酰基-1,2-二氢-2,2,4-三甲基-1-喹啉6.89g、三乙基胺3.85g及1,4-二氧杂环己烷8.2g。进行氮置换后,升温至40°C,向所得到的混合物中加入1M的三乙基硼氢化钠/四氢咪喃溶液0.64mL,于40°C保温搅拌1小时。1小时后,将反应液冷却至15°C后,进行氢置换,利用氢加压至0.95MPa,于15°C在加压下将混合物搅拌5小时。反应后,进行氮置换,使用高效液相色谱法对所得到的反应混合物的R体比、和1-乙酰基-2,2,4-三甲基-1,2,3,4-四氢喹啉的收率进行分析。R体比=90.0%,收率=100%

[0295] 实施例10

[0296] <二溴[2,6-双[4-(S)-叔丁基-2-噁唑基]吡啶]钴的基于氢化物还原络合物的手性氢化反应>

[0297] 向带有玻璃内筒管的100mL高压釜中投入二溴[2,6-双[4-(S)-叔丁基-2-噁唑基]吡啶]钴22mg、1-乙酰基-1,2-二氢-2,2,4-三甲基-1-喹啉3.44g、三乙基胺1.93g及1,4-二氧杂环己烷4.1g。进行氮置换后,升温至40°C,向所得到的混合物中加入1M的三乙基硼氢化钠/四氢咪喃溶液0.4mL,于40°C保温搅拌1小时。1小时后,将反应液冷却至25°C后,进行氢

置换,利用氢加压至0.95MPa,于25°C在加压下将混合物搅拌3小时。反应后,进行氮置换,使用高效液相色谱法对所得到的反应混合物的R体比、和1-乙酰基-2,2,4-三甲基-1,2,3,4-四氢喹啉的收率进行分析。R体比=86.5%,收率=99%

[0298] 实施例11

[0299] <二溴[2,6-双[4-(S)-叔丁基-2-噁唑基]吡啶]钴的基于氢化物还原络合物的手性氢化反应>

[0300] 向带有玻璃内筒管的100mL高压釜中投入二溴[2,6-双[4-(S)-叔丁基-2-噁唑基]吡啶]钴88mg、1-乙酰基-1,2-二氢-2,2,4-三甲基-1-喹啉13.8g、溴化钴(II)35mg及1,4-二氧杂环己烷16.5g。进行氮置换后,升温至40°C,向所得到的混合物中加入1M的三乙基硼氢化钠/四氢呋喃溶液1.2mL,于40°C保温搅拌1小时。1小时后,将反应液冷却至25°C后,进行氢置换,利用氢加压至0.95MPa,于25°C在加压下将混合物搅拌4小时。反应后,进行氮置换,使用高效液相色谱法对所得到的反应混合物的R体比、和1-乙酰基-2,2,4-三甲基-1,2,3,4-四氢喹啉的收率进行分析。R体比=86.0%,收率=100%

[0301] 实施例12

[0302] <二溴[2,6-双[4-(S)-叔丁基-2-噁唑基]吡啶]钴的基于氢化物还原络合物的手性氢化反应>

[0303] 向带有玻璃内筒管的100mL高压釜中投入二溴[2,6-双[4-(S)-叔丁基-2-噁唑基]吡啶]钴44mg、1-乙酰基-1,2-二氢-2,2,4-三甲基-1-喹啉6.89g、1,4-二氧杂环己烷8.2g。进行氮置换后,升温至40°C,向所得到的混合物中加入1M的三乙基硼氢化钠/四氢呋喃溶液0.6mL,于40°C保温搅拌1小时。1小时后,冷却至25°C后,进行氢置换,利用氢加压至0.95MPa,于25°C在加压下将混合物搅拌4小时。反应后,进行氮置换,使用高效液相色谱法对所得到的反应混合物的R体比、和1-乙酰基-2,2,4-三甲基-1,2,3,4-四氢喹啉的收率进行分析。R体比=83.6%,收率=100%

[0304] 实施例13

[0305] <二溴[2,6-双[4-(S)-叔丁基-2-噁唑基]吡啶]钴的基于氢化物还原络合物的手性氢化反应>

[0306] 向带有玻璃内筒管的100mL高压釜中投入二溴[2,6-双[4-(S)-叔丁基-2-噁唑基]吡啶]钴44mg、1-乙酰基-1,2-二氢-2,2,4-三甲基-6-氟-1-喹啉7.5g、1,4-二氧杂环己烷8.2g。进行氮置换后,升温至40°C,向所得到的混合物中加入1M的三乙基硼氢化钠/四氢呋喃溶液0.6mL,于40°C保温搅拌1小时。1小时后,冷却至25°C后,进行氢置换,利用氢加压至0.95MPa,于25°C在加压下将混合物搅拌4小时。反应后,进行氮置换,使用高效液相色谱法对所得到的反应混合物的R体比、和1-乙酰基-2,2,4-三甲基-6-氟-1,2,3,4-四氢喹啉的收率进行分析。R体比=84%,收率=91%

[0307] 实施例14

[0308] <二溴[2,6-双[4-(S)-异丙基-2-噁唑基]吡啶]钴的基于氢化物还原络合物的手性氢化反应>

[0309] 向带有玻璃内筒管的100mL高压釜中投入实施例2中制备的二溴[2,6-双[4-(S)-异丙基-2-噁唑基]吡啶]钴52mg、1-乙酰基-1,2-二氢-2,2,4-三甲基-1-喹啉4.31g、三乙基胺2.6g及1,4-二氧杂环己烷10.1g。进行氮置换后,升温至40°C,向所得到的混合物中加入

1M的三乙基硼氢化钠/甲苯溶液0.8mL,于40°C保温搅拌1小时。1小时后,冷却至25°C后,进行氢置换,利用氢加压至0.95MPa,于25°C在加压下将混合物搅拌3小时。反应后,进行氮置换,使用高效液相色谱法对所得到的反应混合物的R体比、和1-乙酰基-2,2,4-三甲基-1,2,3,4-四氢喹啉的收率进行分析。R体比=66.3%,收率=65%

[0310] 实施例15

[0311] <二溴[2,6-双[4-(S)-叔丁基-2-噁唑基]-4-甲氧基吡啶]钴的基于氢化物还原络合物的手性氢化反应>

[0312] 向带有玻璃内筒管的100mL高压釜中投入实施例3中制备的二溴[2,6-双[4-(S)-叔丁基-2-噁唑基]-4-4甲氧基吡啶]钴58mg、1-乙酰基-1,2-二氢-2,2,4-三甲基-1-喹啉4.31g、三乙基胺2.6g及1,4-二氧杂环己烷10.1g。进行氮置换后,升温至40°C,向所得到的混合物中加入1M的三乙基硼氢化钠/四氢呋喃溶液0.8mL,于40°C保温搅拌1小时。1小时后,冷却至25°C后,进行氢置换,利用氢加压至0.95MPa,于25°C在加压下将混合物搅拌3小时。反应后,进行氮置换,使用高效液相色谱法对所得到的反应混合物的R体比、和1-乙酰基-2,2,4-三甲基-1,2,3,4-四氢喹啉的收率进行分析。R体比=78.6%,

[0313] 收率=100%

[0314] 实施例16

[0315] <二溴[2,6-双[4-(S)-叔丁基-2-噁唑基]吡啶]钴的基于甲基还原络合物的手性氢化反应>

[0316] 向氮气气氛的舒伦克管中加入二溴[2,6-双[4-(S)-叔丁基-2-噁唑基]吡啶]钴219mg、1,4-二氧杂环己烷2g、甲苯2g,冷却至-40°C。向该混合液中加入1.1M的甲基锂/乙醚溶液2ml,直接继续搅拌3小时直至变为室温,从而制备甲基络合物。

[0317] 向带有玻璃内筒管的100mL高压釜中投入1-乙酰基-1,2-二氢-2,2,4-三甲基-1-喹啉8.61g、1,4-二氧杂环己烷10g、三乙基胺4.9g。进行氮置换后,于25°C,向所得到的混合物中添加在上述舒伦克管中制备的甲基络合物液体的全部量。进行氢置换,利用氢加压至0.95MPa,于25°C在加压下将混合物搅拌4小时。反应后,进行氮置换,使用高效液相色谱法对所得到的反应混合物的R体比、和1-乙酰基-2,2,4-三甲基-1,2,3,4-四氢喹啉的收率进行分析。R体比=54.6%,收率=32%

[0318] 实施例17

[0319] <光学活性的1,1,3-三甲基-4-氨基茛满的合成>

[0320] 向经氮置换的300mL烧瓶中投入与实施例4或6同样地操作而得到的R体比为77.7%的1-乙酰基-2,2,4-三甲基-1,2,3,4-四氢喹啉的四氢呋喃溶液50g,将四氢呋喃蒸馏除去。对残存有浓缩液13.3g(含量为85%)的烧瓶进行氮置换后,于室温投入98%硫酸22.7g及水260mg,于45°C将混合物加热搅拌6小时。反应后,加入水23g,进一步于110°C将混合物加热搅拌2小时。反应结束后,向反应液中加入27%氢氧化钠水溶液85g,用甲苯50g萃取2次。将甲苯层合为一体,用水10g清洗1次后,将甲苯蒸馏除去。所得到的浓缩液为光学活性的1,1,3-三甲基-4-氨基茛满,得到了9.6g。实施基于液相色谱法的内标物法含量分析法、和光学纯度分析,求出含量和光学纯度。含量为90%,光学异构体比R:S=78.1:21.9%,收率=95%

[0321] 实施例18

[0322] <使用d-酒石酸的1,1,3-三甲基-4-氨基茛满的光学拆分>

[0323] 向经氮置换的300mL烧瓶中投入实施例17中得到的1,1,3-三甲基-4-氨基茛满(R体/S体=78/22)9.6g及甲醇36g,将混合物升温至60°C。于60°C经30分钟滴加将d-酒石酸7.4g溶解于水20g中而得到的溶液。将反应混合物冷却至38°C后,加入(R)-1,1,3-三甲基-4-氨基茛满·d-酒石酸盐20mg,结果析出了晶体,因此,将混合物冷却3小时至10°C。利用Nutsche对该反应液进行减压过滤,进一步地,在Nutsche上,在减压下用甲苯10g将晶体清洗2次,进行脱液。对该晶体进行干燥,得到(R)-1,1,3-三甲基-4-氨基茛满·d-酒石酸的甲醇溶剂合物盐11.4g。实施基于液相色谱法的光学纯度分析,求出(R)-1,1,3-三甲基-4-氨基茛满的光学纯度。光学异构体比R:S=98.1:1.9,收率=65%

[0324] 实施例19

[0325] <光学活性的1,1,3-三甲基-4-氨基茛满的合成>

[0326] 向经氮置换的300mL烧瓶中投入与实施例4或6同样地操作而得到的1-乙酰基-2,2,4-三甲基-1,2,3,4-四氢喹啉(R体/S体=80.7/19.3)的四氢呋喃溶液53g,将四氢呋喃蒸馏除去。对残存有浓缩液15.8g(含量为85%)的烧瓶进行氮置换后,于室温投入98%硫酸26.9g及水180mg,于45°C将混合物加热搅拌7小时。反应后,加入水27.3g,进一步于110°C将混合物加热搅拌2小时。反应结束后,向反应液中加入27%氢氧化钠水溶液100g,用甲苯60g萃取2次。将甲苯层合为一体,用水12g清洗1次后,将甲苯蒸馏除去。所得到的浓缩液为光学活性的1,1,3-三甲基-4-氨基茛满,得到了12.1g。实施基于液相色谱法的内标物法含量分析、和光学纯度分析,求出含量和光学纯度。含量为90%,光学异构体比R:S=80.7:19.3,收率=98%

[0327] 实施例20

[0328] <使用d-酒石酸的1,1,3-三甲基-4-氨基茛满的光学拆分>

[0329] 向经氮置换的300mL烧瓶中投入实施例19中得到的1,1,3-三甲基-4-氨基茛满(R体/S体=80.7/19.3)12g及甲醇46g,将混合物升温至60°C。于60°C经30分钟滴加将d-酒石酸9.8g溶解于水23g中而得到的溶液。将反应混合物冷却至40°C后,加入(R)-1,1,3-三甲基-4-氨基茛满·d-酒石酸盐20mg,结果析出了晶体,因此,用3小时将混合物冷却至10°C。利用Nutsche对该反应液进行减压过滤,进一步地,在Nutsche上,在减压下用甲苯10g将晶体清洗2次,进行脱液。对该晶体进行干燥,得到(R)-1,1,3-三甲基-4-氨基茛满·d-酒石酸的甲醇溶剂合物盐12.5g。实施基于液相色谱法的光学纯度分析,求出光学纯度。光学异构体比R:S=98.1:1.9,收率=70.6%

[0330] 实施例21

[0331] <使用硫酸氢钠(pKa=1.99)的优先结晶的第1工序>

[0332] 向经氮置换的300mL烧瓶中投入1,1,3-三甲基-4-氨基茛满(R体/S体=83/17)17.5g及甲醇60g,将混合物升温至60°C。于60°C经30分钟滴加将硫酸氢钠一水合物9.6g溶解于水15g中而得到的溶液,结果析出了晶体。于60°C将反应液保温3小时后,冷却3小时至室温,进一步冷却1小时至10°C。利用Nutsche对该反应液进行减压过滤,进一步地,在Nutsche上,在减压下用甲苯15g将晶体清洗2次,进行脱液。对该晶体进行干燥,得到(R)-1,1,3-三甲基-4-氨基茛满·硫酸氢钠盐19.3g。实施基于液相色谱法的光学纯度分析,求出光学纯度。

- [0333] 光学异构体比R:S=96.4:3.6,收率=66%
- [0334] 实施例22
- [0335] <优先结晶的第2工序>
- [0336] 向经氮置换的100mL烧瓶中投入实施例21中得到的(R)-1,1,3-三甲基-4-氨基茛满·硫酸氢钠盐19g、27%氢氧化钠水溶液14.2g及甲苯40g,于室温将混合物搅拌30分钟。将甲苯层用水5g清洗1次后,将甲苯蒸馏除去,由此得到(R)-1,1,3-三甲基-4-氨基茛满11.2g。实施基于液相色谱法的内标物法含量分析法、和光学纯度分析,求出含量和光学纯度。
- [0337] 光学异构体比R:S=96.4:3.6,含量为98%,收率=98%
- [0338] 实施例23
- [0339] <使用硫酸氢钠(pKa=1.99)的优先结晶的第1工序>
- [0340] 向经氮置换的300mL烧瓶中投入1,1,3-三甲基-4-氨基茛满(R体/S体=83/17)17.5g及甲醇60g,将混合物升温至60°C。于60°C经30分钟滴加将硫酸氢钠一水合物9.3g溶解于水20g中而得到的溶液,结果析出了晶体。于70°C将反应液保温3小时后,冷却3小时至室温,进一步冷却1小时至10°C。利用Nutsche对该反应液进行减压过滤,进一步地,在Nutsche上,在减压下用甲苯15g将晶体清洗2次,进行脱液。对该晶体进行干燥,得到(R)-1,1,3-三甲基-4-氨基茛满·硫酸氢钠盐19.6g。实施基于液相色谱法的光学纯度分析,求出光学纯度。
- [0341] 光学异构体比R:S=96.8:3.2,收率=66.5%
- [0342] 实施例24
- [0343] <使用硫酸氢钠(pKa=1.99)的优先结晶的第1工序>
- [0344] 向经氮置换的300mL烧瓶中投入1,1,3-三甲基-4-氨基茛满(R体/S体=90/10)17.5g及甲醇60g,将混合物升温至60°C。于60°C经30分钟滴加将硫酸氢钠一水合物11.5g溶解于水18g中而得到的溶液,结果析出了晶体。于60°C将反应液保温2小时后,冷却3小时至室温,进一步冷却1小时至10°C。利用Nutsche对该反应液进行减压过滤,进一步地,在Nutsche上,在减压下用甲苯15g将晶体清洗2次,进行脱液。对该晶体进行干燥,得到(R)-1,1,3-三甲基-4-氨基茛满·硫酸氢钠盐23.5g。实施基于液相色谱法的光学纯度分析,求出光学纯度。
- [0345] 光学异构体比R:S=98.4:1.6,收率=80%
- [0346] 实施例25
- [0347] <基于(R)-1,1,3-三甲基-4-氨基茛满·d-酒石酸甲醇溶剂合物盐的分解的(R)-1,1,3-三甲基-4-氨基茛满合成>
- [0348] 向经氮置换的100mL烧瓶中投入实施例18中得到的(R)-1,1,3-三甲基-4-氨基茛满·d-酒石酸的甲醇溶剂合物盐5g、27%氢氧化钠水溶液5.2g及甲苯10g,于室温将混合物搅拌30分钟。将甲苯层用水5g清洗1次后,将甲苯蒸馏除去,由此得到(R)-1,1,3-三甲基-4-氨基茛满2.4g。实施基于液相色谱法的内标物法含量分析法、和光学纯度分析,求出含量和光学纯度。
- [0349] 光学异构体比R:S=98.1:1.9,含量为98%,收率=98%
- [0350] 实施例26

[0351] <酰胺化反应D>

[0352] 在氮气氛下,于室温将1-甲基-3-二氟甲基吡唑-4-甲酸14.0份与二甲苯35.1份混合。将所得到的混合物加热至100°C。经5小时向所得到的混合物中滴加亚硫酸氯11.2份。于100°C将所得到的混合物搅拌15小时后,冷却至40°C。在减压条件下,从所得到的反应混合物中蒸馏除去亚硫酸氯及二甲苯,得到褐色的1-甲基-3-二氟甲基吡唑-4-甲酰氯。

[0353] 将(R)-1,1,3-三甲基-4-氨基茛满14.6份、三乙基胺9.2份及二甲苯38.1份混合,对溶液进行调整。于45°C~50°C,经2小时向所得到的溶液中滴加使前文中得到的1-甲基-3-二氟甲基吡唑-4-甲酰氯溶解于二甲苯13.2份中而得到的溶液。于45°C~50°C将所得到的混合物搅拌15小时。将所得到的反应混合物与20%氢氧化钠水溶液混合后,分离有机层。将所得到的有机层依次用水、18%盐酸、水、1%氢氧化钠水溶液及水清洗后,在减压条件下进行浓缩,得到(R)-(-)-N-(1,1,3-三甲基茛满-4-基)-1-甲基-3-二氟甲基吡唑-4-甲酰胺27.5份。

[0354] 实施例27

[0355] <酰胺化反应D>

[0356] 在氮气氛下,于室温将1-甲基-3-二氟甲基吡唑-4-甲酸1.8g与甲苯10g混合。将所得到的混合物加热至100°C。向所得到的混合物中添加二甲基甲酰胺30mg后,经30分钟滴加将亚硫酸氯1.57g溶解于甲苯5g中而得到的混合液。于100°C将所得到的混合物搅拌2小时后,冷却至40°C。在减压条件下,从所得到的反应混合物中蒸馏除去亚硫酸氯及甲苯,得到褐色的1-甲基-3-二氟甲基吡唑-4-甲酰氯。

[0357] 将该褐色的1-甲基-3-二氟甲基吡唑-4-甲酰氯液的全部量、实施例23中得到的(R)-1,1,3-三甲基-4-氨基茛满·硫酸氢钠盐3g、甲苯10g混合,加热至50°C。经30分钟向该溶液中滴加三乙基胺2.26g与甲苯5g的混合液,保温搅拌2小时。将所得到的反应混合物与水混合后,分离有机层。将所得到的有机层用水清洗3次后,在减压条件下进行浓缩,得到(R)-(-)-N-(1,1,3-三甲基茛满-4-基)-1-甲基-3-二氟甲基吡唑-4-甲酰胺3.3g。

[0358] 产业上的可利用性

[0359] 根据本发明,能够高效地制造光学活性的(R)-1,1,3-三甲基-4-氨基茛满。所述化合物作为具有植物病害预防效果的(R)-(-)-(1,1,3-三甲基茛满-4-基)-1-甲基-3-二氟甲基吡唑-4-甲酰胺的制造中间体是有用的。另外,本发明提供能够用于所述中间体的前体的制造的手性钴络合物。