

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5121105号
(P5121105)

(45) 発行日 平成25年1月16日(2013.1.16)

(24) 登録日 平成24年11月2日(2012.11.2)

(51) Int. Cl.	F I
C O 7 D 475/04 (2006.01)	C O 7 D 475/04
B O 1 J 31/24 (2006.01)	B O 1 J 31/24 Z
C O 7 F 9/50 (2006.01)	C O 7 F 9/50
C O 7 F 17/02 (2006.01)	C O 7 F 17/02
C O 7 B 61/00 (2006.01)	C O 7 B 61/00 3 0 0
請求項の数 12 (全 45 頁) 最終頁に続く	

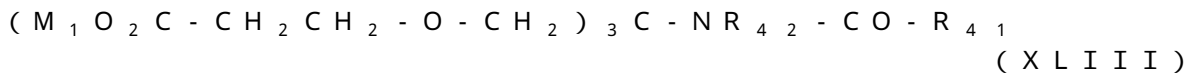
(21) 出願番号	特願2001-509729 (P2001-509729)	(73) 特許権者	592010450 メルック・エプロバ・アクチエンゲゼルシヤフト
(86) (22) 出願日	平成12年7月12日(2000.7.12)		スイス国、8200シャッフハウゼン、イム・ラテルネンアッケル、5
(65) 公表番号	特表2003-504370 (P2003-504370A)	(74) 代理人	100069556 弁理士 江崎 光史
(43) 公表日	平成15年2月4日(2003.2.4)	(74) 代理人	100111486 弁理士 鍛冶澤 實
(86) 国際出願番号	PCT/EP2000/006646	(72) 発明者	ミュラー・ハンス・ルドルフ スイス国、シャッフハウゼン、ベケンヴェルトリ、18
(87) 国際公開番号	W02001/004120	(72) 発明者	モーゼル・ルドルフ スイス国、シャッフハウゼン、ラーンハルデ、11
(87) 国際公開日	平成13年1月18日(2001.1.18)		最終頁に続く
審査請求日	平成19年4月24日(2007.4.24)		
(31) 優先権主張番号	1301/99		
(32) 優先日	平成11年7月14日(1999.7.14)		
(33) 優先権主張国	スイス(CH)		
前置審査			

(54) 【発明の名称】 光学的に純粋なテトラヒドロプテリンおよびその誘導体、特に光学的に純粋なテトラヒドロ葉酸およびその誘導体を立体特異的水素化によって製造する方法

(57) 【特許請求の範囲】

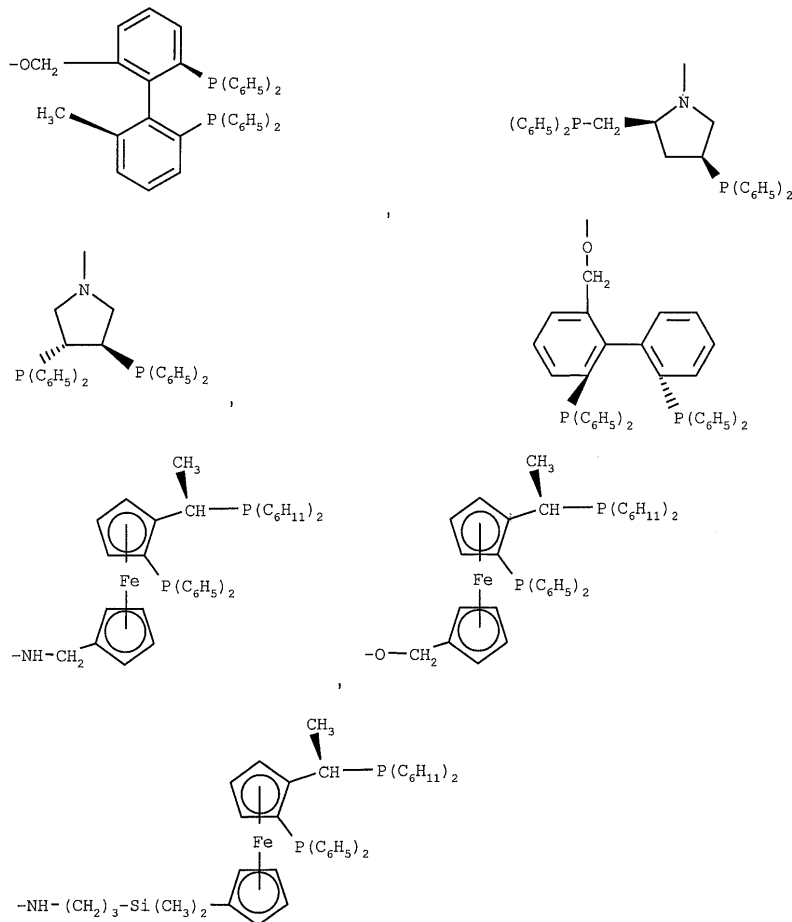
【請求項1】

プテリンおよび葉酸、そのカルボン塩又はそれらの二水和物を水素化触媒の存在下に水素で水素化することによってテトラヒドロプテリンおよびテトラヒドロプテリン誘導体を製造する方法において、水素化を水性反応媒体中で実施しそして反応媒体中に溶解する水素化触媒が配位子として式 X L I I I



[式中、M₁ は水素原子、アルカリ金属カチオンまたはアンモニウムカチオンであり、R₄₂ は C₁ ~ C₄ - アルキルまたは水素原子を意味し、そして R₄₁ はキラルなジ第三ジホスフィンの下記式で表される一つの一価の残基である。]

【化 1】



10

20

で表されるジホスフィンを有する金属錯塩であることを特徴とする、上記方法。

【請求項 2】

水素化触媒の存在下での水素での水素化のために、水素化を、水素化触媒としての、水性反応媒体中に溶解した金属錯塩の存在下に 1 ~ 5 0 0 b a r の水素圧の下で実施する、請求項 1 に記載の方法。

30

【請求項 3】

プロキラルなプテリン誘導体を水素化触媒の存在下で水素で不均一水素化する請求項 1 に記載の方法において、水素化を水性反応媒体中で実施しそして水性反応性媒体に可溶性の金属錯塩を水素化触媒として使用し、その際に金属錯塩がキラルな配位子を含有している、上記方法。

【請求項 4】

反応温度が 0 ~ 1 5 0 である請求項 1 に記載の方法。

【請求項 5】

基質と触媒とのモル比が 1 0 ~ 1 0 0 0 0 0 である請求項 1 に記載の方法。

【請求項 6】

水性反応媒体が水、または有機溶剤との混合物の状態の水である請求項 1 に記載の方法。

40

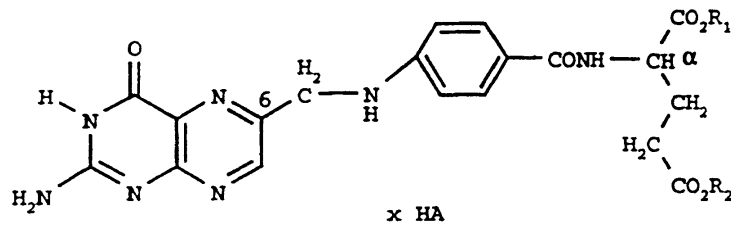
【請求項 7】

金属錯塩がイリジウム、ロジウムまたはルテニウムを含有する請求項 1 に記載の方法。

【請求項 8】

純粋な (S) - および (R) - エナンチオマーまたはそれらの混合物の状態の式 I I I

【化2】



(III),

【式中、 R_1 または R_2 が水素原子であり、そして R_1 または R_2 の一つまたは R_1 および R_2 の両方が互いに無関係に一価の炭化水素基であり、
 HA は芳香族スルホン酸であり、
 そして x は 1 ~ 6 の整数であるかまたは 0 ~ 6 の分数を意味する。】
 で表される化合物。

10

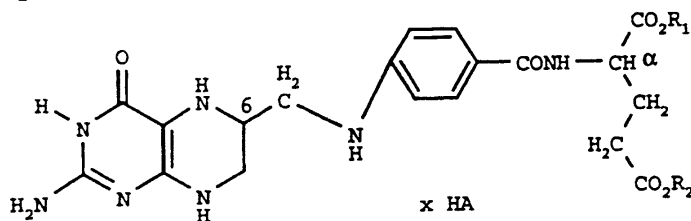
【請求項9】

式 III 中の R_1 および R_2 がそれぞれメチルまたはエチルを意味し、HA はベンゼン - またはトルエンスルホン酸でありそして x が 1 または 2 の数または 0.5 ~ 2 の分数である請求項 8 に記載の化合物。

【請求項10】

式 III a

【化3】



(IIIa),

【式中、 R_1 または R_2 が水素原子であり、そして R_1 または R_2 の一つまたは R_1 および R_2 の両方が互いに無関係に一価の炭化水素基であり、
 HA は芳香族スルホン酸であり、
 そして x は 1 ~ 6 の整数であるかまたは 0 ~ 6 の分数を意味する。】
 で表される純粋なジアステレオマーおよびその混合物の状態の化合物。

30

【請求項11】

R_1 および R_2 がそれぞれ $C_1 \sim C_{12}$ - アルキルであり、HA が芳香族スルホン酸でありそして x が 1 ~ 6 の整数または 0 ~ 6 の分数である請求項 10 に記載の化合物。

【請求項12】

R_1 および R_2 がそれぞれメチルまたはエチルを意味し、HA はベンゼン - またはトルエンスルホン酸でありそして x が 1 または 2 の数または 0.5 ~ 2 の分数である請求項 11 に記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

40

【0001】

【産業上の利用分野】

本発明は、プテリンおよびプテリン誘導体、特に葉酸または葉酸塩、または葉酸エステルまたは葉酸エステル塩を水素化触媒としての、極性反応媒体中で溶解した金属錯塩を用いて水素化することによってテトラヒドロプテリンおよびその誘導体、特にテトラヒドロ葉酸、テトラヒドロ葉酸塩、- エステルおよび - エステル塩を製造する方法に関する。本発明は更に葉酸エステルおよびテトラヒドロ葉酸エステルの付加塩にも関する。

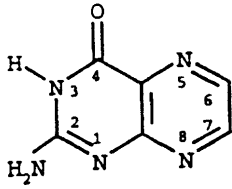
【0002】

プテリンは式

【0003】

50

【化6】



【0004】

で表され、このピ - ヘテロ環化合物の誘導体が天然に産しそして天然および合成誘導体が生理学上の作用を示すことが知られている。その作用はしばしば5, 6, 7, 8 - テトラヒドロプテリンによって発揮される。それ故に中間生成物または生理学的に有効な化合物としてテトラヒドロプテリンおよびその誘導体を手し易くすることに興味を持たれている。公知の生理学的に有効な一つのテトラヒドロプテリン誘導体は、中でも白血球の成長要素として血液形成に作用するテトラヒドロ葉酸である。テトラヒドロ葉酸は葉酸から誘導される。

10

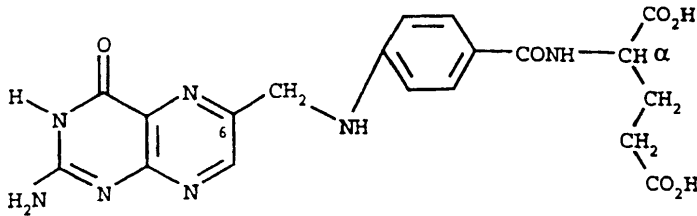
【0005】

葉酸は式I

【0006】

【化7】

20



(I),

【0007】

で表され、この場合グルタミン酸残基の不斉 - C原子がS - 立体配置 (S) で存在するかまたはR - 立体配置 (R) で存在し得る。葉酸のエナンチオマーは以下では (S) - 葉酸および (R) - 葉酸と称する。葉酸エステルおよびその誘導体についても同様なことが言える。これらは (S) - 葉酸エステルおよび (R) - 葉酸エステルと呼ぶ。天然に産する葉酸は (S) - 葉酸に相当する。

30

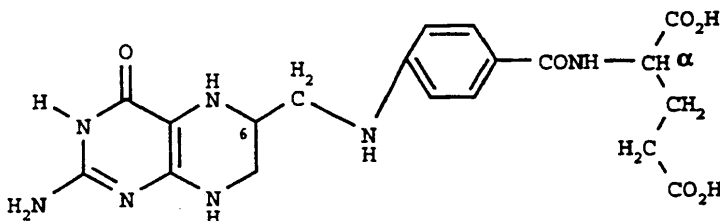
【0008】

テトラヒドロ葉酸は式II

【0009】

【化8】

40



(II),

【0010】

で表され、この場合グルタミン酸残基の不斉 - 炭素原子がS - 立体配置 (S) で存在するかまたはR - 立体配置 (R) で存在しそしてテトラヒドロプテリン残基中の不斉炭

50

素原子6がR-立体配置(6R)で存在するかまたはS-立体配置(6S)で存在し得る。テトラヒドロ葉酸のジアステレオマーは以下では(6S, S)-、(6S, R)-、(6R, S)-および(6R, R)-テトラヒドロ葉酸と呼ぶ。テトラヒドロ葉酸エステルおよびその誘導体についても同様なことが言える。これらは(6S, S)-、(6S, R)-、(6R, S)-および(6R, R)-テトラヒドロ葉酸エステルと称する。天然に産するテトラヒドロ葉酸は(6S, S)-テトラヒドロ葉酸に相当する。

【0011】

以下において葉酸、葉酸エステルおよび葉酸エステル塩という言葉は他に表示が無い限り、常に両方のエナンチオマー(S)および(R)を包含しそしてテトラヒドロ葉酸、テトラヒドロ葉酸エステルおよびテトラヒドロ葉酸エステル塩も可能なあらゆるジアステレオマーを包含する。本発明において葉酸エステル塩およびテトラヒドロ葉酸エステル塩は葉酸エステルテトラヒドロ葉酸エステルと酸との付加塩を含む。

10

【0012】

テトラヒドロ葉酸は5-ホルミル-または5-メチル誘導体およびその生理学上親和性のある塩の状態で広く治療に使用されてきた。還元された葉酸塩の天然に産するおよび天然に産しないジアステレオマー、例えばテトラヒドロ葉酸の天然の(6S, S)-ジアステレオマーおよびテトラヒドロ葉酸の合成のテトラヒドロ葉酸の(6R, S)-ジアステレオマーの生物活性が著しく相違することが久しい以前から公知である。それ故に最も活性のある状態でのみ含まれているかまたはこれが少なくとも高濃度である治療用調剤を提供することは合目的的である。

20

【0013】

テトラヒドロ葉酸は工業的には一般に(S)-葉酸のペテリン骨格の二つのイミン基を不均一水素化することによって製造され、その際に通常2つのジアステレオマーの当モル混合物、即ち(6S, S)-テトラヒドロ葉酸および(6R, S)-テトラヒドロ葉酸の当モル混合物が得られる。当モル混合物は製薬調剤に使用することができる。しかしながら以前にもテトラヒドロ葉酸の所望のジアステレオマーを分別結晶によって濃縮するかまたは純粋な状態で製造することが可能である。これのためには種々の方法が公知である。例えばヨーロッパ特許第0,495,204号明細書参照。この方法は経済的観点から見て、不所望のジアステレオマーを何処か他で使用しなければならないので、納得できるものではない。

30

【0014】

このような物質損失を減少させるかまたは完全に回避するために、葉酸のジアステレオマー選択的(不均一)水素化も既に提案されている。例えばヨーロッパ特許第0,551,642号明細書には、光学活性のジホスフィンで担体上に固定されたRh(I)-錯塩を葉酸を水性緩衝溶液中で水素化するために用いることを説明している。光学的収率は約50%まで達成され、その際にこの値は光学的収率を測定する前に誘導体化することによってごまかすことができそして水素化の後の実際の値に要求が合わせる必要がないことを考慮しなければならない。確かに、発明者自身すらヨーロッパ特許第0,551,642号明細書に記載の値に疑いをもっている(これについては、H. Brunner等、Chem. Ber. / Recueil, 1997, No. 130, 第55~61頁、特に第56頁、右欄第1段落参照)。この不均一水素化の一つの欠点は、担体材料の影響に起因してジアステレオマー選択性が顕著に変動することである。これは再現性に著しい影響を及ぼす。更に、>40の基質/触媒-比の場合には化学的収率並びに光学的収率が劇的に低下するので、基質と触媒との低い比(多い触媒量)を使用しなければならない。触媒の分離、精製および再使用も同様に化学的および光学的収率を悪化させる。特別な欠点は触媒活性が低く、高い触媒濃度にもかかわらず比較的長い反応時間が必要とされる点である。それ故にこの方法は工業的規模には適していない。

40

【0015】

ヨーロッパ特許第0,256,982号明細書、同第0,564,406号明細書および

50

同第0,646,590号明細書からは、キラルなジホスフィン配位子を有するイリジウム金属錯塩をプロキラルなイミンの立体選択的水素化に使用できることが公知である。しかしながら芳香族環系の一部であるイミン基を水素化することは開示されていない。

【0016】

P. H. Boyle等はTetraherdron 第44巻、No. 16(1988)、第5179~5188頁に、非対称ロジウム/ジホスフィン錯塩を用いてベンゼン性溶液中で水の存在下で葉酸シリルエステルを水素化する際に決して水素を取り込まずそして基質が変化せずに回収されることが開示されている。

【0017】

プテリンおよびプテリン誘導体、例えば葉酸を反応媒体中で該媒体中に溶解された金属錯塩の状態の水素化触媒を用いて水素で水素化することは、かゝる方法が工業的に要求されているにもかかわらず未だ知られていない。

【0018】

【発明の構成】

本発明者は驚くべきことに、極性反応媒体、例えば水性またはアルコール性反応媒体を使用した場合に、芳香族プテリン系、特に葉酸および葉酸エステル中のイミン基を水素化触媒としての溶解された金属錯塩の存在下に水素で水素化できることを見出した。この方法は高い転化率のもとで驚く程短い反応時間であることに特徴がある。このことは基質と触媒との比が高い場合でさえ認められる高い触媒活性および生産性を示している。この方法は経済的であり且つ再現性があり、工業的規模にも適している。

【0019】

更に驚くべきことに本発明者は、水素化触媒としてキラルな配位子を持つ金属錯塩を使用した場合に、この反応条件のもとで不均一水素化すら実施することができそしてそれどころか50% eeまたはde以上であり得る高い光学的収率が達成されることを見出した。不均一水素化反応によって例えば(S)-葉酸または(S)-葉酸エステルあるいは(S)-葉酸エステル塩から配位子の光学的誘導次第で、(6R, S)-あるいは(6S, S)-ジアステレオマーが主であるジアステレオマー混合物を得ることができる。(R)-葉酸または(R)-葉酸エステルあるいは(R)-葉酸エステル塩から出発した場合には、(6R, R)-あるいは(6S, R)-ジアステレオマーが主である混合物が得られる。

【0020】

本発明の第一の対象は、プテリンおよびプテリン誘導体を水素化触媒の存在下に水素で水素化することによってテトラヒドロプテリンおよびテトラヒドロプテリン誘導体を製造する方法において、水素化を極性反応媒体中で実施しそして反応媒体中に溶解する金属錯塩を水素化触媒として用いることを特徴とする、上記方法である。

【0021】

この水素化はジヒドロプテリン中間体段階を経ることができる。本発明には、かゝる中間体、あるいはジヒドロプテリンおよびジヒドロプテリン誘導体を出発化合物として水素化に使用することも包含される。これらの出発化合物はあらゆる互変異性体、例えば5,6-、7,8-および5,8-ジヒドロプテリンおよびジヒドロプテリン誘導体、およびエナンチオマー(6-アミノエテニル-テトラヒドロプテリンおよび誘導体)が適する。

【0022】

本発明の範囲において極性反応媒体は特に水性またはアルコール反応媒体を意味する。

【0023】

本発明の特に有利な対象は、葉酸、葉酸塩、葉酸エステルまたは葉酸エステル塩を水素化触媒の存在下に水素で水素化することによってテトラヒドロ葉酸、テトラヒドロ葉酸塩、テトラヒドロ葉酸エステルまたはテトラヒドロ葉酸エステル塩を製造する方法において、水素化を水素化触媒としての、反応媒体に溶解した金属錯塩の存在下で高圧で水素化を実施し、ただし葉酸およびそのカルボン酸塩を用いる場合には水性の反応媒体が存在しており、葉酸エステルおよび葉酸エステル塩を使用する場合にはアルコール性反応媒体が存在

10

20

30

40

50

することを前提とする、上記方法である。

【0024】

別の有利な本発明の対象は、プロキラルなプテリン誘導体を水素化触媒の存在下で水素で不均一水素化することによってキラルなテトラヒドロプテリン誘導体を製造する方法において、水素化を極性反応媒体中で実施しそして反応性媒体に可溶性の金属錯塩を水素化触媒として使用し、その際に金属錯塩がキラルな配位子を含有している、上記方法である。不均一水素化のためのプロキラルなプテリン誘導体は主として6 - 位、7 - 位にまたは6 - および7 - 位で置換されたプテリンである。

【0025】

他の特に有利な本発明の対象は、葉酸、葉酸塩、葉酸エステルまたは葉酸エステル塩を水素化触媒の存在下で水素で不均一水素化することによってキラルなテトラヒドロ葉酸、キラル並びにテトラヒドロ葉酸塩、テトラヒドロ葉酸エステルまたはテトラヒドロ葉酸エステル塩を製造する方法において、水素化を水素化触媒としての、反応媒体に溶解した金属錯塩の存在下で高圧で実施し、その際に金属錯塩がキラルな配位子を含有しており、ただし葉酸およびそのカルボン酸塩を用いる場合には水性の反応媒体が存在しており、葉酸エステルおよび葉酸エステル塩を使用する場合にはアルコール性反応媒体が存在することを前提とする、上記方法である。

【0026】

(S) - または (R) - 葉酸またはそのカルボン酸塩、葉酸エステルまたは葉酸エステル塩を水素化のための出発物質として用いる場合には、金属錯塩中の配位子による光学的誘導次第で反応生成物は (6 S , S) - または (6 S , R) - ジアステレオマー、あるいは (6 S , R) - または (6 R , R) - ジアステレオマーを過剰に含む。(S) - 葉酸と (R) - 葉酸またはそのカルボン酸塩、葉酸エステルおよび葉酸エステル塩との等モル混合物を使用する場合には、金属錯塩中の配位子による光学的誘導次第で反応生成物は (6 R , S) - 、 (6 R , R) - ジアステレオマーまたは (6 S , S) - 、 (6 S , R) - ジアステレオマーを過剰に含む。

【0027】

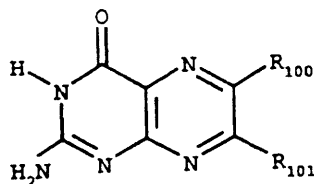
本発明の範囲において、不均一水素化の際の光学的過剰はジアステレオマーの混合物中に1種類のジアステレオマーまたは1つのジアステレオマー対が専ら存在していることを意味する。1つのジアステレオマーと他のジアステレオマーまたはジアステレオマー対との比が少なくとも55 : 45、特に好ましくは少なくとも60 : 40、特に好ましくは少なくとも75 : 25であるのが特に有利である。

【0028】

プテリンおよびプロキラルなプテリンは公知であるかまたは公知のまたは類似の方法で製造できる。プロキラルなプテリンは6 - または7 - 位であるいは6 - および7 - 位で置換されている。プロキラルなプテリンは式A

【0029】

【化9】



(A),

【0030】

[式中、R₁₀₁ は水素原子であるかまたは無関係にR₁₀₀ の意味を有し、そして R₁₀₀ はC - 、O - またはN - 原子を介して結合した炭素原子数1 ~ 50の有機残基であり、この有機残基は中断されていないかまたは - O - 、 - NH - 、 - N (C₁ ~ C₄ - アルキル) - 、 - C (O) - 、 - C (O) O - 、 - O C (

10

20

30

40

50

O) -、-OC(O)O-、-C(O)NH-、-NHC(O)-、-NHC(O)O-、-OC(O)NH-、-NHC(O)NH-、-C(O)N(C₁~C₄-アルキル)-、-N(C₁~C₄-アルキル)C(O)-、-N(C₁~C₄-アルキル)C(O)O-、-OC(O)N(C₁~C₄-アルキル)-、-N(C₁~C₄-アルキル)C(O)N(C₁~C₄-アルキル)-よりなる群から選択される1つまたは複数の基で中断されており、且つ非置換であるかまたはF、Cl、Br、-CN、-OCN、-NCO、-OH、-NH₂、-NHC₁~C₄-アルキル、-N(C₁~C₄-アルキル)₂、C₁~C₄-アルキル、C₁~C₄-ハロゲン化アルキル、C₁~C₄-ヒドロキシアルキル、C₁~C₄-アルコキシ、C₁~C₄-ハロゲン化アルコキシ、-C(O)OH、-C(O)OM₁₀₀、-C(O)OC₁~C₄-アルキル、-C(O)NH₂、-C(O)NHC₁~C₄-アルキル、-C(O)N(C₁~C₄-アルキル)₂、R₁₀₂-C(O)O-、R₁₀₂-OC(O)O-、R₁₀₂-C(O)NH-、R₁₀₂-C(O)N(C₁~C₄-アルキル)、R₁₀₂-NHC(O)NH-、R₁₀₃C(O)-または-CH(O)で置換されており、

M₁₀₀はLi、K、Na、NH₄⁺または炭素原子数1~16のアンモニウムであり、

R₁₀₂はC₁~C₈-アルキル、C₅またはC₆-シクロアルキル、フェニルまたはベンジルでありそして

R₁₀₃はC₁~C₄-アルキル、フェニルまたはベンジルを意味する。]で表される。

【0031】

R₁₀₀は炭素原子数1~30、好ましくは1~20、特に好ましくは1~12で場合によってはO、NおよびPの群から選択される少なくとも1つのヘテロ原子を持つ有機残基として含まれている。有機残基の例にはアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、フェニル、ナフチル、フェニルアルキルおよびナフチルアルキル、並びにOおよびNの群から選択されるヘテロ原子を持つ相応するヘテロ残基がある。

【0032】

C₁~C₄-アルキル基はメチルまたはエチル基が有利である。炭素原子数1~16のアンモニウムとしてのM₁₀₀は例えばH₃N(C₁~C₄-アルキル)⁺、H₂N(C₁~C₄-アルキル)₂⁺、HN(C₁~C₄-アルキル)₃⁺またはN(C₁~C₄-アルキル)₄⁺があり、ただしアルキルはメチル、エチルまたはn-ブチルである。R₁₀₂はアルキル基としては好ましくは1~4個の炭素原子を有し、例えばメチル、エチル、プロピルおよびブチルがある。R₁₀₃はメチル、エチルまたはフェニルを意味するのが有利である。

【0033】

式Aの化合物の有利なサブグループには、R₁₀₁がHでありそしてR₁₀₀が-CH₃、フェニル、-CH=O、場合によってはアセチル、トリフルオロアセチルまたは=Oで置換されたC₂~C₆-モノ-またはポリヒドロキシアルキル、-C(O)-C₁~C₄-アルキル、-C(O)OH、-C(O)OC₁~C₄-アルキル、-C(O)NH₂、-C(O)NHC₁~C₄-アルキル、-C(O)N(C₁~C₄-アルキル)₂、-CH₂(CH₂)_{0.1}-OH、-CH₂(CH₂)_{0.1}-NH₂、-CH₂(CH₂)_{0.1}-NH-C₁~C₄-アルキルまたは-CH(R₁₀₄)-(R₁₀₅)-p-C₆H₄-C(O)-R₁₀₆を意味し、

R₁₀₄はH、メチルまたはエチルであり、

R₁₀₅は直接結合、-CH₂-、-O-、-NH-、-NCH₃-、-N[HC(O)]-、-N[CH₃C(O)]-、-N[CF₃C(O)]-、-NHC(O)-または-OC(O)-を意味し、そして

R₁₀₆は-OH、-NH₂、-NHCH₃、-N(CH₃)₂または-NHR₁₀₇であり

10

20

30

40

50

、ただし R_{107} は -炭素原子に結合した天然または合成のアミノ酸の、または2～12のアミノ酸単位を有する天然または合成のアミノ酸よりなるペプチドの -炭素原子に結合した残基である。

【0034】

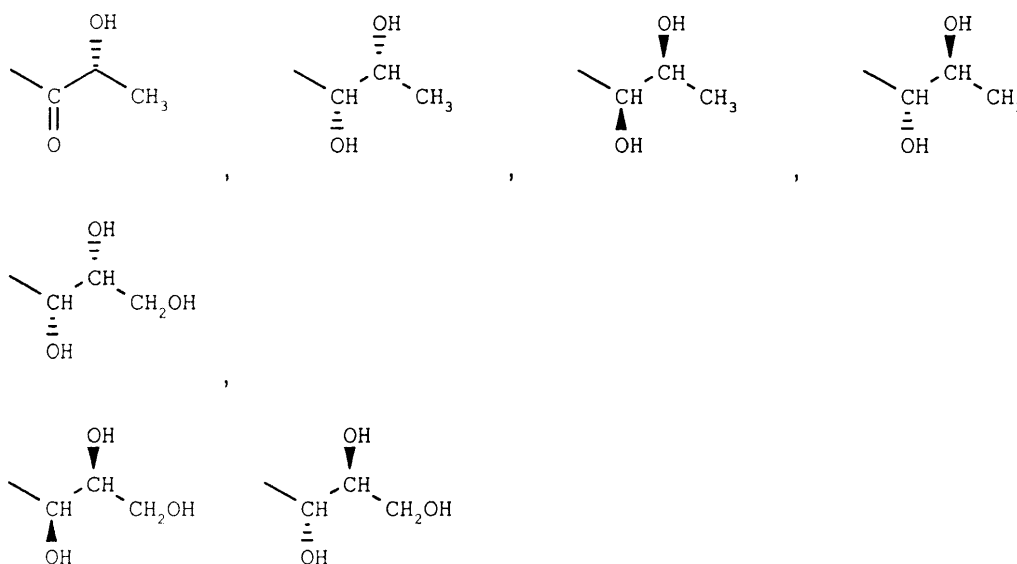
モノまたはポリヒドロキシアルキルは好ましくは2～4個の炭素原子、および特に好ましくは種々の炭素原子に結合した1～4個のOH基を有している。

【0035】

式A中の R_{100} の若干の例には -CHO-、-C(O)-CH₃、-CH₂-NH₂、-CH₂CH₂NH₂、-CH₂-OH、-CH₂CH₂-OH、-C(O)-OH、-CH₂-C(O)-OH、-C(O)-NH₂、-CH₂-C(O)-NH₂、-CH₂-NH-p-C₆H₄-C(O)OH (R_{101} がHである場合にはプテロイン酸)、-CH₂CH₂-NH-p-C₆H₄-C(O)OH、-CH₂CH₂-NH-p-C₆H₄-C(O)-NH-CH(CO₂H)-CH₂CH₂-C(O)OH (R_{101} がHである場合にはホモ葉酸)、-C(O)-CH(OH)-CH₃、 R_{101} がHでそして R_{100} が -CH(OH)-CH(OH)-CH₃ の場合にはバイオプテリン、および R_{101} がHでそして R_{100} が -CH(OH)-CH(OH)-CH₂-OH の場合にはネオプテリン、-CH₂-N(CHO)-p-C₆H₄-C(O)-NH-CH(CO₂H)-CH₂CH₂-C(O)OH (R_{101} がHである場合には10-ホルミル葉酸)、並びに -CH₂-NH-p-C₆H₄-C(O)-NH-CH(CO₂H)-CH₂CH₂-C(O)OH (R_{101} がHである場合には葉酸)がある。バイオプテリンおよびネオプテリンのキラルな炭素原子はラセミ体または光学異性体として存在し得る。例えば

【0036】

【化10】



【0037】

可溶性水素化触媒としての金属錯塩は実質的にd-8金属を含有している。特に好ましいd-8金属はロジウム(Rh)、イリジウム(Ir)およびルテニウム(Ru)より成る群から選択される。

【0038】

可溶性水素化触媒としての金属のための配位子はしばしば第三アミンおよび/またはホスフィン基を錯塩形成性基として含有しており、配位子と金属原子とが5～10、好ましくは5～7の環員数の環を形成している。特に第三アミン基と第三ホスフィン基または2つの第三ホスフィン基を含有する配位子が有利である。

【0039】

10

20

30

40

50

アキラルなまたはキラルな有機系ジ第三ジホスフィン配位子が特に有利である。本発明においてキラルなジ第三ジホスフィン配位子は、ホスフィンが少なくとも1つのキラルな元素を有しておりそして少なくとも2つの光学異性体を包含することを意味している。光学異性体は例えばステレオジエン中心（不斉炭素原子）、アトロプ異性体または平面キラリティーによって決定され得る。ステレオジエン中心はホスフィン置換基におよび/または骨格におよび/またはジホスフィンの骨格の側鎖基に存在し得る。配位子のエナンチオマーまたはジアステレオマーの選択によって光学誘導を制御しあるいは逆にすることができる。これが予測できない場合には、光学誘導を簡単な予備実験によって決めることができる。触媒 Rh / (R) - BINAP での葉酸エステル塩の水素化は、例えばテトラヒドロ葉酸ジメチルエステル塩の (6S, S) - ジアステレオマーの濃縮をもたらす。触媒 Rh / (S) - BINAP を用いて同じ水素化を実施した場合には、テトラヒドロ葉酸ジメチルエステル塩の (6R, S) - ジアステレオマーの同じ高度な濃縮が達成される。

10

【0040】

葉酸は純粋な (S) - または (R) - 葉酸としてまたは両方のエナンチオマーのあらゆる任意の混合比で使用できる。相応する葉酸エステルは通例のエステル化法によって得ることができる。各葉酸エステルは、式IIIの化合物について以下に説明する様に、優位なものを含めて、エステル基に同じ炭化水素残基またはヘテロ炭化水素残基を含有していてもよい。(S) - 葉酸および (S) - 葉酸エステルが特に有利である。

【0041】

葉酸はそのカルボン酸塩の状態が存在し得る。例えばアルカリ金属 - およびアルカリ土類金属 - 並びにアンモニウム塩が適している。アルカリ金属 - およびアルカリ土類金属塩にはナトリウム - 、カリウム - 、マグネシウム - およびカルシウム塩が特に有利である。アンモニウム塩では NH_4^+ および第一、第二および第三アミンのカチオン並びに第四アンモニウムが適している。これらアミンは例えば 1 ~ 30、好ましくは 1 ~ 24 の炭素原子を有し、そして第四アンモニウムは例えば 4 ~ 40、好ましくは 4 ~ 32 の炭素原子を有し得る。アンモニウムの幾つかの例にはメチル - 、エチル - 、n - プロピル - 、n - ブチル - 、n - ヘキシル - 、n - オクチル - 、フェニル - 、ベンジル - 、ジメチル - 、ジエチル - 、ジ - n - プロピル - 、ジ - n - ブチル - 、ジ - n - ヘキシル - 、ジ - n - オクチル - 、メチル - エチル - 、メチル - n - ブチル - 、メチル - n - オクチル - 、テトラ - またはペンタメチレン - 、トリメチル - 、トリエチル - 、トリ - n - ブチル - 、トリ - n - オクチル - 、テトラメチル - 、テトラ - n - ブチル - 、テトラ - n - オクチル - およびトリメチル - n - オクチル - アンモニウムがある。葉酸塩のアミン基は追加的に 1 ~ 3 塩基性の無機酸または有機酸と塩を形成し、そして基 x HA を含有していてもよく、その際 x および HA は式IIIの葉酸エステル塩について以下に規定する意味を特に有利なものを含めて有する。

20

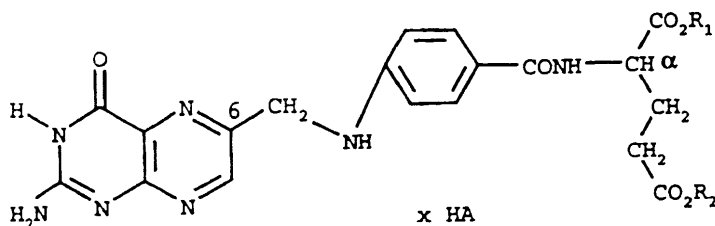
30

【0042】

エナンチオマーまたはそれらの混合物の状態の葉酸エステル塩は式III

【0043】

【化11】



(III),

40

【0044】

[式中、 R_1 または R_2 が水素原子であり、そして R_1 または R_2 の一つまたは R_1 および R_2 の両方が互いに無関係に一価の炭化水素基、または - O - 、 -

50

S - および - N - の群から選択されるヘテロ原子を持つ、C - 原子を介して結合するヘテロ炭化水素残基であり、

HA は 1 ~ 3 塩基性の無機または有機酸であり、

そして x は 1 ~ 6 の整数であるかまたは 0 ~ 6 の分数を意味する。]

で表すことができる。

【 0 0 4 5 】

R₁ または R₂ は互いに無関係に選択することができ、特に互いに同じであるのが有利である。R₁ または R₂ が炭化水素残基であるのが有利である。炭化水素残基としての R₁ または R₂ は炭素原子数 1 ~ 20、好ましくは 1 ~ 12、特に好ましくは 1 ~ 8 の、中でも炭素原子数 1 ~ 4 の脂肪族残基、環中炭素原子数 3 ~ 8 個および脂肪族残基中炭素原子数 1 ~ 6 の脂環式または脂環 - 脂肪族残基、炭素原子数 6 ~ 14 の、好ましくは 6 ~ 10 の芳香族炭化水素残基、または炭素原子数 7 ~ 15、好ましくは 7 ~ 10 の芳香族脂肪族残基が適する。

10

【 0 0 4 6 】

ヘテロ炭化水素残基は炭素原子数 2 ~ 16、好ましくは 2 ~ 10、特に好ましくは 2 ~ 6 のヘテロアルキル基、環員数 3 ~ 8、好ましくは 5 または 6 個のヘテロ脂環式残基、環員数 3 ~ 8、好ましくは 5 または 6 でそして脂肪族残基中炭素原子数 1 ~ 6、好ましくは 1 ~ 4 のヘテロ脂環式 - 脂肪族残基、炭素原子数 4 ~ 13、好ましくは 4 ~ 9 でそして少なくとも 1 つのヘテロ原子を持つヘテロ芳香族残基、炭素原子数 4 ~ 13、好ましくは 4 ~ 9 でそして少なくとも 1 つのヘテロ原子および脂肪族残基中炭素原子数 1 ~ 6、好ましくは 1 ~ 4 のヘテロ芳香族 - 脂肪族残基が適している。ただしヘテロ残基は - O -、- S - および - N - の群、好ましくは - O - および - N - の群から選択される少なくとも 1 つのヘテロ原子を含有している。

20

【 0 0 4 7 】

炭化水素残基は例えば直鎖状のまたは分岐した C₁ ~ C₂₀ - アルキル、C₃ ~ C₈ -、好ましくは C₄ ~ C₇ - シクロアルキル基、C₃ ~ C₈ - シクロアルキル - C₁ ~ C₆ - アルキルおよび好ましくは C₄ ~ C₇ - シクロアルキル - C₁ ~ C₄ - アルキル、C₆ ~ C₁₀ - アリールまたは C₇ ~ C₁₂ - アルアルキルより成る群から選択することができる。

【 0 0 4 8 】

ヘテロ炭化水素残基は例えば C₂ ~ C₁₆ - ヘテロアルキル、C₂ ~ C₇ -、好ましくは C₄ ~ C₅ - ヘテロシクロアルキル、C₄ ~ C₇ -、好ましくは C₄ ~ C₅ - ヘテロシクロアルキル - C₁ ~ C₆ - アルキル、C₄ ~ C₉ -、好ましくは C₄ ~ C₅ - ヘテロアリール、および C₅ ~ C₁₂ -、好ましくは C₅ ~ C₁₀ - ヘテロアルアルキルより成る群から選択することができる。ただしヘテロ残基は - O - および - N - の群から選択される 1 ~ 3、好ましくは 1 または 2 つのヘテロ原子を含有している。

30

【 0 0 4 9 】

R₁ または R₂ は好ましくは炭素原子数 1 ~ 12、殊に好ましくは 1 ~ 8、特に好ましくは 1 ~ 4 の直鎖状のまたは分岐したアルキル基である。例えばメチル、エチル、およびプロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、デシル、ドデシル、テトラデシル、ヘキサデシル、オクタデシルおよびエイコシルの各異性体がある。アルキルが直鎖状であるのが好ましく、アルキルがメチル、エチル、n - プロピルおよび n - ブチルであるのが有利である。

40

【 0 0 5 0 】

R₁ または R₂ はシクロアルキルとしては 4 ~ 7、好ましくは 5 または 6 の環員炭素原子を有しているのが有利である。シクロアルキルの例にはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルおよびシクロオクチルがある。シクロヘキシルが特に有利である。

【 0 0 5 1 】

R₁ または R₂ はシクロアルキル - アルキルとしては 4 ~ 7、好ましくは 5 または 6 の環員炭素原子および 1 ~ 4、好ましくは 1 または 2 の脂肪族残基中炭素原子を有しているの

50

が有利である。シクロアルキル - アルキルの例にはシクロプロピルメチルまたは - エチル、シクロブチルメチルまたは - プロピル、シクロペンチルメチルまたは - エチル、シクロヘキシルメチルまたは - エチル、シクロヘプチルメチルおよびシクロオクチルメチルがある。シクロヘキシルメチルまたは - エチルが特に有利である。

【0052】

R_1 または R_2 はアリールとしてはナフチル、特にフェニルがあり得る。 R_1 および R_2 はアルアルキルとしてはフェニルアルキル、特にアルキル基中炭素原子数 1 ~ 4 のものが好ましい。例えばベンジルおよび - フェニルエチルがある。

【0053】

R_1 または R_2 はヘテロアルキルとして例えば $C_1 \sim C_4$ - アルキル - X_1 - $C_2 \sim C_4$ - アルキルがあり、その際に X_1 は O または N $C_1 \sim C_4$ - アルキルである。例にはメトキシエチルおよびエトキシエチルがある。

【0054】

R_1 または R_2 はヘテロシクロアルキルとしては例えばピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、テトラヒドロピラニルまたはピペラジニルがある。

【0055】

R_1 または R_2 はヘテロシクロアルキル - アルキルとしては例えばピロリジニルメチルまたは - エチル、ピペリジニルメチルまたは - エチル、モルホリニルメチルまたは - エチル、テトラヒドロピラニルメチルまたは - エチルまたはピペラジニルメチルまたは - エチルがある。

【0056】

R_1 または R_2 はヘテロアリールとしては例えばチオフェニル、フラニル、ピラニル、ピロリル、イミダゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、インドリル、キノリニル、オキサゾリルまたはイソオキサゾリルがある。

【0057】

R_1 または R_2 はヘテロアルアルキルとしては例えばフラニルメチルまたは - エチル、ピラニルメチルまたは - エチル、ピロリルメチルまたは - エチル、イミダゾリルメチルまたは - エチル、ピリジニルメチルまたは - エチル、ピリミジニルメチルまたは - エチル、ピラジニルメチルまたは - エチル、インドリルメチルまたは - エチル、キノリニルメチルまたは - エチルがある。

【0058】

式 III の化合物の有利な群には、 R_1 または R_2 が互いに無関係に $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 C_5 - または C_6 - シクロアルキル、フェニル、 $C_1 \sim C_4$ - アルキルフェニル、ベンジルまたは $C_1 \sim C_4$ - アルキルベンジルであるものがある。 R_1 および R_2 が同じ残基であるのが特に有利である。中でも R_1 および R_2 が $C_1 \sim C_4$ - アルキルであり、例えばメチルまたはエチルであるのが特に有利である。

【0059】

式 III 中、 x は 1 ~ 4 の整数または 0.2 ~ 4 の分数、特に 1 ~ 3 の整数または 0.5 ~ 3 の分数、中でも 1 または 2 または 0.5 ~ 2 の分数であるのが有利である。

【0060】

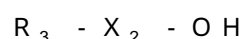
式 III 中の酸 HA を無機酸から誘導する場合には、該酸は例えば HCl、HBr、HI、 H_2SO_3 、 H_2SO_4 、 H_2CO_3 、 HNO_3 、 H_3PO_3 、 H_3PO_4 、 HBF_4 または H_2PF_6 が適している。

【0061】

式 III 中の HA が有機酸であるのが有利である。この有機酸は炭素原子数 1 ~ 18、好ましくは 1 ~ 12、特に好ましくは 1 ~ 8 のカルボン酸、スルホン酸およびホスホン酸から誘導するのが有利である。

【0062】

有機酸は好ましくは式 IV



(IV)

10

20

30

40

50

[式中、 X_2 は $-C(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ または $-P(O)OH-$ でありそして R_3 は非置換のまたはハロゲンで、特に弗素または塩素、水酸基、カルボキシル基、ニトリル基、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシまたは $C_1 \sim C_4$ - ハロゲン化アルキルで置換された直鎖状または分岐した $C_1 \sim C_{18}$ - アルキル、好ましくは $C_3 \sim C_8$ - アルキル、 $C_3 \sim C_8$ - シクロアルキル、好ましくは $C_4 \sim C_7$ - シクロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ - および好ましくは $C_4 \sim C_7$ - シクロアルキル - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ - アリールまたは $C_7 \sim C_{12}$ - アルアルキル基を意味する。]

R_3 は直鎖状または分岐したアルキルでもよく、このアルキルは好ましくは 1 ~ 4 個の炭素原子を含有している。例えばメチル、エチルおよび、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、デシル、ドデシル、テトラデシル、ヘキサデシル、オクタデシルおよびエイコシルの各異性体である。アルキルは好ましくは直鎖状であり、特にアルキルはメチル、エチル、 n - プロピルおよび n - ブチルであるのが有利である。

10

【0063】

R_3 はシクロアルキルとしては好ましくは 4 ~ 7、特に好ましくは 5 または 6 の環員炭素原子を持つ。シクロアルキルの例にはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルおよびシクロオクチルがある。シクロヘキシルが特に有利である。

【0064】

R_3 はシクロアルキル - アルキルとしては好ましくは 4 ~ 7、特に好ましくは 5 または 6 の環員炭素原子および好ましくは 1 ~ 4、特に好ましくは 1 または 2 の脂肪族残基中炭素原子を持つ。シクロアルキル - アルキルの例にはシクロプロピルメチルまたは - エチル、シクロブチルメチルまたは - プロピル、シクロペンチルメチルまたは - エチル、シクロヘキシルメチルまたは - エチル、シクロヘプチルメチルおよびシクロオクチルメチルがある。シクロヘキシルメチルまたは - エチルが特に有利である。

20

【0065】

R_3 はアリールとしてはナフチル、特にフェニルがあり得る。 R_2 はアルアルキルとしてはフェニルアルキル、特にアルキル基中炭素原子数 1 ~ 4 のものが好ましい。例えばベンジルおよび - フェニルエチルがある。

【0066】

式IV中の X_2 は $-S(O)_2-$ が特に好ましい。

有機酸の幾つかの有利な例には醋酸、プロピオン酸、酪酸、モノ -、ジ - およびトリクロロ醋酸、モノ -、ジ - およびトリフルオロ醋酸、ヒドロキシ醋酸、蔞酸、マロン酸、シクロヘキサンモノ - および - ジカルボン酸、安息香酸、フタル - およびテレフタル酸、トリフルオロメチル安息香酸、フェニル醋酸、フェニルホスホン酸、メチル -、エチル -、プロピル -、ブチル -、シクロヘキシル -、フェニル -、メチルフェニル -、トリフルオロメチルフェニル -、モノ -、ジ - およびトリクロロメチル -、モノ -、ジ - およびトリフルオロメチルスルホン酸がある。非置換のおよび置換されたフェニルスルホン酸が特に有利である。

30

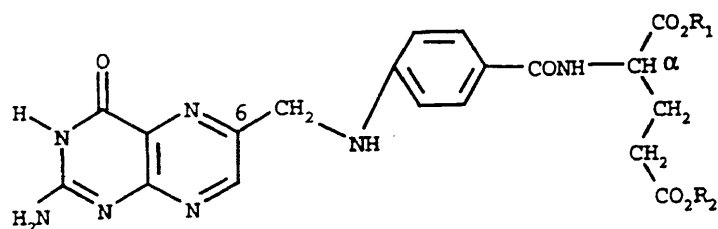
【0067】

葉酸エステル (S) - あるいは (R) - エナンチオマーは式III a

40

【0068】

【化12】



(IIIa),

【 0 0 6 9 】

[式中、 R_1 および R_2 は特に有利な意味も含めて、式 III の化合物に付いて規定した意味を有する。]

10

葉酸またはそのカルボン酸塩、葉酸エステルおよび葉酸エステル塩およびそれらのエナンチオマーは反応媒体に部分的にまたは完全に溶解し得る。部分的に溶解した溶液の場合には懸濁液またはエマルジョンで存在する。葉酸またはそのカルボン酸、葉酸エステルおよび葉酸エステル塩は反応媒体の溶剤 1 L に少なくとも 0.5 g、好ましくは 1 L 当り少なくとも 1 g、特に好ましくは 1 L 当り少なくとも 5 g、中でも 1 L 当り少なくとも 10 g 溶解するのが有利であることがわかっている。

【 0 0 7 0 】

この方法は 1 ~ 500 bar、好ましくは 1 ~ 150 bar、特に好ましくは 1 ~ 120 bar、中でも 5 ~ 100 bar の水素圧で実施することができる。

20

【 0 0 7 1 】

反応温度は例えば 0 ~ 150、好ましくは 10 ~ 120、特に好ましくは 10 ~ 100 であり得る。

【 0 0 7 2 】

触媒量は一般に所望の反応時間におよび経済性を考慮して左右される。基質と触媒とのモル比は例えば 10 ~ 100000、好ましくは 20 ~ 20000、特に好ましくは 50 ~ 10000、中でも 100 ~ 5000 である。

【 0 0 7 3 】

本発明において水性反応媒体は、水だけ、または有機溶剤との混合物の状態の水である。水の割合は少なくとも 30 容量%、好ましくは少なくとも 50 容量%、特に好ましくは少なくとも 70 容量%である。中でも特に好ましい場合は、反応媒体が水だけを含む。適する溶剤は例えばアルコール、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール、エチレングリコール、およびエチレングリコールモノメチルエーテル；エーテル、例えばジエチルエーテル、ジイソブチルエーテル、テトラヒドロフランおよびジオキサン；スルホキシドおよびスルホン、例えばジメチルスルホキシド、ジメチルスルホン、テトラメチルスルホン；および N-置換カルボン酸アミドおよびラクタム、例えば N-メチルピロリドンおよびジメチルホルムアミドがある。溶剤が水と混合できない場合には、二段階水素化を行なう。

30

【 0 0 7 4 】

水性反応媒体に緩衝剤、塩基および/または酸を添加してもよい。反応は例えば 1 ~ 10、好ましくは 3 ~ 9、特に好ましくは 5 ~ 8 の pH 値で実施することができる。

40

【 0 0 7 5 】

適する緩衝剤は特にリン酸塩緩衝液である。しかしながらカルボン酸、炭酸、リン酸および硼酸も使用することができる。適する塩基は例えばアルカリ金属-およびアルカリ土類金属水酸化物、アミン、およびカルボン酸、炭酸、リン酸および硼酸のアルカリ金属塩である。適する酸は例えば HCl、HBr、HI、 HF_4 、 $HClO_4$ 、カルボン酸(場合によっては弗素化-または塩素化醋酸、安息香酸、クエン酸)、硼酸、リン酸、メタンスルホン酸、硫酸および炭酸がある。塩基および酸は可溶性または非可溶性ポリマー、例えばイオン交換体も適し得る。塩基、酸および/または緩衝剤の量は 1 L の水に対して 0 ~ 2、好ましくは 0 ~ 1、特に好ましくは 0 ~ 0.5 モルである。

50

【 0 0 7 6 】

本発明においてアルコール性反応媒体はアルコールが単独でまたは他の有機溶剤との混合物として存在していることを意味する。適するアルコールは脂肪族、脂環式、脂環式 - 脂肪族および芳香脂肪族アルコールである。幾つかの有利な例にはメタノール、エタノール、*n* - またはイソプロパノール、*n* - 、イソ - または第三ブタノール、ペンタノール、ヘキサノール、シクロヘキサノール、シクロヘキサジオール、ヒドロキシメチル - またはジヒドロキシメチルシクロヘキサン、ベンジルアルコール、エチレングリコール、ジエチレングリコール、プロパンジオール、ブタンジオール、エチレングリコールモノメチル - または - モノエチルエーテル、およびジエチレングリコールモノメチル - または - モノエチルエーテルがある。特にメタノール、エタノール、エチレングリコール、1, 2 - プロ

10

【 0 0 7 7 】

適する有機溶剤は例えばエーテル、例えばジエチルエーテル、ジイソブチルエーテル、テトラヒドロフランおよびジオキサン；スルホキシドおよびスルホン、例えばジメチルスルホキシド、ジメチルスルホン、テトラメチレンスルホン；*N* - 置換カルボン酸アミドおよびラクタム、例えば*N* - メチルピロリドンおよびジメチルホルムアミド；ケトン、例えば

20

【 0 0 7 8 】

有利な触媒金属はロジウム、イリジウムおよびルテニウムである。触媒は水素化の前または水素化の際に水素と接触することによって触媒活性スペシースに変換される触媒前駆体も意味する。

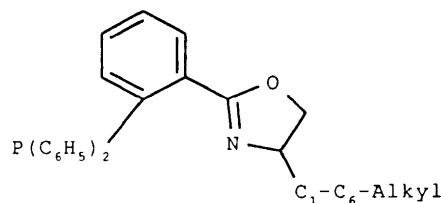
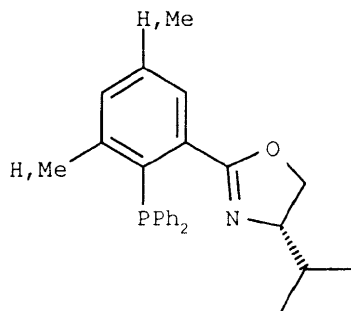
【 0 0 7 9 】

使用されるジホスフィン触媒の触媒特性が金属ハロゲン化物およびアンモニウムハロゲン化物の添加によって影響され得ることは公知である。それ故に、反応混合物にアルカリ金属 - またはアンモニウム塩化物、- 臭化物または - 沃化物、例えば LiCl 、 LiBr 、 LiI 、 NaI 、 NaBr またはテトラブチルアンモニウム沃化物を添加するのが有利であり得る。その量は例えば1 Lの溶剤当り0.001 ~ 5モルでよい。更に他の変性剤および助触媒、例えばフタルイミド、ヒダントインまたはパラボン酸を添加してもよい。

30

【 0 0 8 0 】

【 化 1 3 】



40

【 0 0 8 1 】

金属錯塩のための適する配位子には、第三ホスフィン、特にトリアリールホスフィン、例えばトリフェニル - 、トリトルイル - およびトリキシリルホスフィンおよびトリシクロアルキルホスフィン、例えばトリシクロヘキシルホスフィン、並びに第三ホスファン、例えばテトラメチレン - またはペンタメチレン - フェニルホスフィンがある。特に適するもの

50

には二座配位子、例えばアキラルなまたはキラルなジ第三ジホスフィン、または第三ホスフィノイミンがある。第三ホスフィノイミンの例は A. Lightfoot 等、Angew. Chem. Int. Ed. 1998、37、No. 20、第 2897~2899 頁および P. Schneider 等、Chem. Eur. J., 1997、第 3 巻、No. 6 に説明されている。

【0082】

アルコール反応媒体中での不均一水素化触媒のためのアキラルなジ第三ジホスフィンおよびキラルなジ第三ジホスフィンは沢山の文献に説明されている。例えば Brunner および W. Zettlmeier、"Handbook of Enantioselective Catalysis", 第 II 巻: Ligand References, VCH Verlagsgesellschaft mbH、ワインハイム (1993) 参照。

10

【0083】

アキラルなおよびキラルなジ第三ジホスフィンは、ホスフィン基が (a) 炭素原子数 2~4 の炭素鎖の色々な炭素原子にまたは (b) シクロペンタジエニル環のオルト位に直接的にまたはブリッジ基 -CR_aR_b- を介してまたはフェロセニルの各シクロペンタジエニルに結合しているものであり、その際に R_a および R_b は互いに同じか異なり、H、C₁~C₈-アルキル、C₁~C₄-フルオロアルキル、C₅~C₆-シクロアルキル、フェニル、ベンジルまたは 1~3 個の C₁~C₄-アルキルまたは C₁~C₄-アルコキシで置換されたフェニルまたはベンジルである。R_a は水素であるのが好ましく、R_b は C₁~C₄-アルキルであるのが好ましい。

20

【0084】

ホスフィン基は 2 つの同じまたは異なる、好ましくは同じ、炭素原子数 1~20、特に 1~12 の非置換のまたは置換された炭化水素残基を含有している。ジ第三ジホスフィンは、2 つのホスフィン基が以下の群から選択される 2 つの同じまたは異なる残基を有しているものが特に有利である：炭素原子数 1~12 の直鎖状または分岐したアルキル；C₁~C₆-アルキルまたは C₁~C₆-アルコキシで置換された C₅~C₁₂-シクロアルキル、C₅~C₁₂-シクロアルキル-CH₂-、フェニルまたはベンジル；ハロゲン（例えば F、Cl および Br）、C₁~C₆-アルキル、C₁~C₆-ハロゲン化アルキル（例えばトリフルオロメチル）、C₁~C₆-アルコキシ、C₁~C₆-ハロゲン化アルコキシ（例えばトリフルオロメトキシ）、(C₆H₅)₃Si、(C₁~C₁₂-アルキル)₃Si、-NH₂、-NH(C₁~C₁₂-アルキル)、-NH(フェニル)、-NH(ベンジル)、-N(C₁~C₁₂-アルキル)₂、-N(フェニル)₂、-N(ベンジル)₂、モルホリニル、ピペリジニル、ピロリジニル、ピペラジニル、-アンモニウム-X₃-、-SO₃M₁、-CO₂M₁、-PO₃M₁ または -CO₂-C₁~C₆-アルキル（例えば -CO₂CH₃）で置換されたフェニルまたはベンジルが含まれる。ただし M₁ はアルカリ金属または水素であり、そして X₃ は一塩基酸のアニオンである。M₁ は H、Li、Na および K であるのが好ましい。X₃⁻ の一塩基性酸のアニオンとしては好ましくは Cl⁻、Br⁻ またはモノカルボン酸のアニオン、例えば蟻酸塩、醋酸塩、トリクロロアセテートまたはトリフルオロアセテートである。

30

40

【0085】

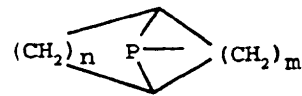
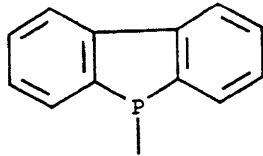
ホスフィン基の 2 つの残基はそれぞれ一緒に、非置換のまたはハロゲン、C₁~C₆-アルキルまたは C₁~C₆-アルコキシで置換されたテトラメチレン、ペンタメチレンまたは 3-オキサ-ペンタン-1,5-ジイルを意味し得る。置換基は P 原子に対してオルト位に結合しているのが好ましい。

【0086】

ホスフィン基は式

【0087】

【化 14】



または

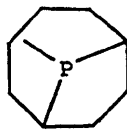
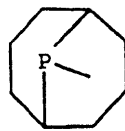
【 0 0 8 8 】

[m および n は互いに無関係に 2 ~ 1 0 の整数であり、 m + n の合計は 4 ~ 1 2 、好ましくは 5 ~ 8 である]

で表されるものでもよい。例には式

【 0 0 8 9 】

【 化 1 5 】



【 0 0 9 0 】

で表される [3 . 3 . 1] - および [4 . 2 . 1] - ホビルがある。

【 0 0 9 1 】

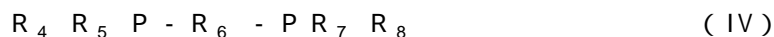
好ましくは 1 ~ 6 個の炭素原子を含有するアルキルの例には、メチル、エチル、 n - プロピル、イソプロピル、 n - ブチル、イソブチル、第三ブチルおよびペンチルおよびヘキシルの異性体がある。アルキルで場合によっては置換されたシクロアルキルの例にはシクロペンチル、シクロヘキシル、メチル - およびエチルシクロヘキシル、およびジメチルシクロヘキシルがある。アルキル、アルコキシ、ハロゲン化アルキルおよびハロゲン化アルコキシで置換されたフェニルおよびベンジルの例にはメチルフェニル、ジメチルフェニル、トリメチルフェニル、エチルフェニル、メチルベンジル、メトキシフェニル、ジメトキシフェニル、トリフルオロメチルフェニル、ビス - トリフルオロメチルフェニル、トリス - トリフルオロメチルフェニル、トリフルオロメトキシフェニルおよびビス - トリフルオロメトキシフェニルがある。

【 0 0 9 2 】

特に有利なホスフィン基は、 C₁ ~ C₆ - アルキル、非置換のまたは 1 ~ 3 個の C₁ ~ C₄ - アルキルまたは C₁ ~ C₄ - アルコキシで置換されたシクロペンチルまたはシクロヘキシル、ベンジルおよび特に、非置換のまたは 1 ~ 3 個の C₁ ~ C₄ - アルキル、 C₁ ~ C₄ - アルコキシ、 F、 Cl、 C₁ ~ C₄ - フルオロアルキルまたは C₁ ~ C₄ - フルオロアルコキシで置換されたフェニルを有するものである。

【 0 0 9 3 】

好ましいジホスフィン は式 IV



[式中、 R₄、 R₅、 R₇ および R₈ は互いに無関係に炭素原子数 1 ~ 2 0 の炭化水素残基であり、該炭化水素残基は非置換であるかまたはハロゲン原子、 C₁ ~ C₆ - アルキル、 C₁ ~ C₆ - ハロゲンアルキル、 C₁ ~ C₆ - アルコキシ、 C₁ ~ C₆ - ハロゲンアルコキシ、 (C₆ H₅)₃ Si、 (C₁ - C₁₂ - アルキル)₃ Si、 - NH₂、 - NH (C₁ - C₁₂ - アルキル)、 - NH (フェニル)、 - NH (ベンジル)、 - N (C₁ - C₁₂ - アルキル)₂、 - N (フェニル)₂、 - N (ベンジル)₂、モルホリニル、ピペリジニル、ピロリジニル、ピペラジニル、 - アンモニウム - X₃⁻、 - SO₃ M₁、 - CO₂ M₁、 - PO₃ M₁、または - CO₂ - C₁ ~ C₆ - アルキルであり、ただし M₁ は

10

20

30

40

50

アルカリ金属または水素であり、そして X_3^- は一塩基性酸のアニオンであり；

または R_4 および R_5 並びに R_7 および R_8 はそれぞれ一緒に、非置換のまたはハロゲン原子、 $C_1 \sim C_6$ - アルキルまたは $C_1 \sim C_6$ - アルコキシで置換されたテトラメチレン、ペンタメチレンまたは 3 - オキサ - ペンタン - 1, 5 - ジイルを意味し；そして

R_6 は非置換のまたは $C_1 \sim C_6$ - アルキル、 $C_1 \sim C_6$ - アルコキシ、 C_5 または C_6 - シクロアルキル、フェニル、ナフチルまたはベンジルで置換された $C_2 \sim C_4$ - アルキレン；非置換のまたは $C_1 \sim C_6$ - アルキル、フェニルまたはベンジルで置換された炭素原子数 4 ~ 10 の 1, 2 - または 1, 3 - シクロアルキレン、1, 2 - または 1, 3 - シクロアルケニレン、1, 2 - または 1, 3 - ビシクロアルキレンまたは 1, 2 - または 1, 3 - ビシクロアルケニレン；非置換のまたは $C_1 \sim C_6$ - アルキル、フェニルまたはベンジルで置換された炭素原子数 4 ~ 10 の 1, 2 - または 1, 3 - シクロアルキレン、1, 2 - または 1, 3 - シクロアルケニレン、1, 2 - または 1, 3 - ビシクロアルキレンまたは 1, 2 - または 1, 3 - ビシクロアルケニレン、ただしそれらの 1 - および / または 2 - 位にまたはそれらの 3 - 位にメチレンまたは $C_2 \sim C_4$ - アルキリデンが結合している；2, 3 - 位において R_9 、 R_{10} 、 $C(O)_2$ で置換され、かつ 1 - および / または 4 - 位では置換されていないかまたは $C_1 \sim C_6$ - アルキル、フェニルまたはベンジルで置換されている 1, 4 - ブチレン（ただし R_9 および R_{10} は互いに無関係に水素原子、 $C_1 \sim C_6$ - アルキル、フェニルまたはベンジルである）；窒素原子が水素原子、 $C_1 \sim C_{12}$ - アルキル、フェニル、ベンジル、 $C_1 \sim C_{12}$ - アルコキシカルボニル、 $C_1 \sim C_8$ - アシル、 $C_1 \sim C_{12}$ - アルキルアミノカルボニルで置換されている 3, 4 - または 2, 4 - ピロリジニレンまたはメチレン - 4 - ピロリジン - 4 - イル；または非置換のまたはハロゲン原子、-OH、 $C_1 \sim C_6$ - アルキル、 $C_1 \sim C_6$ - アルコキシ、フェニル、ベンジル、フェニルオキシまたはベンジルオキシで置換された 1, 2 - フェニレン、2 - ベンジレン、1, 2 - キシリレン、1, 8 - ナフチレン、2, 2' - ジナフチレンまたは 2, 2' - ジフェニレンを意味するか；

または R_6 は式

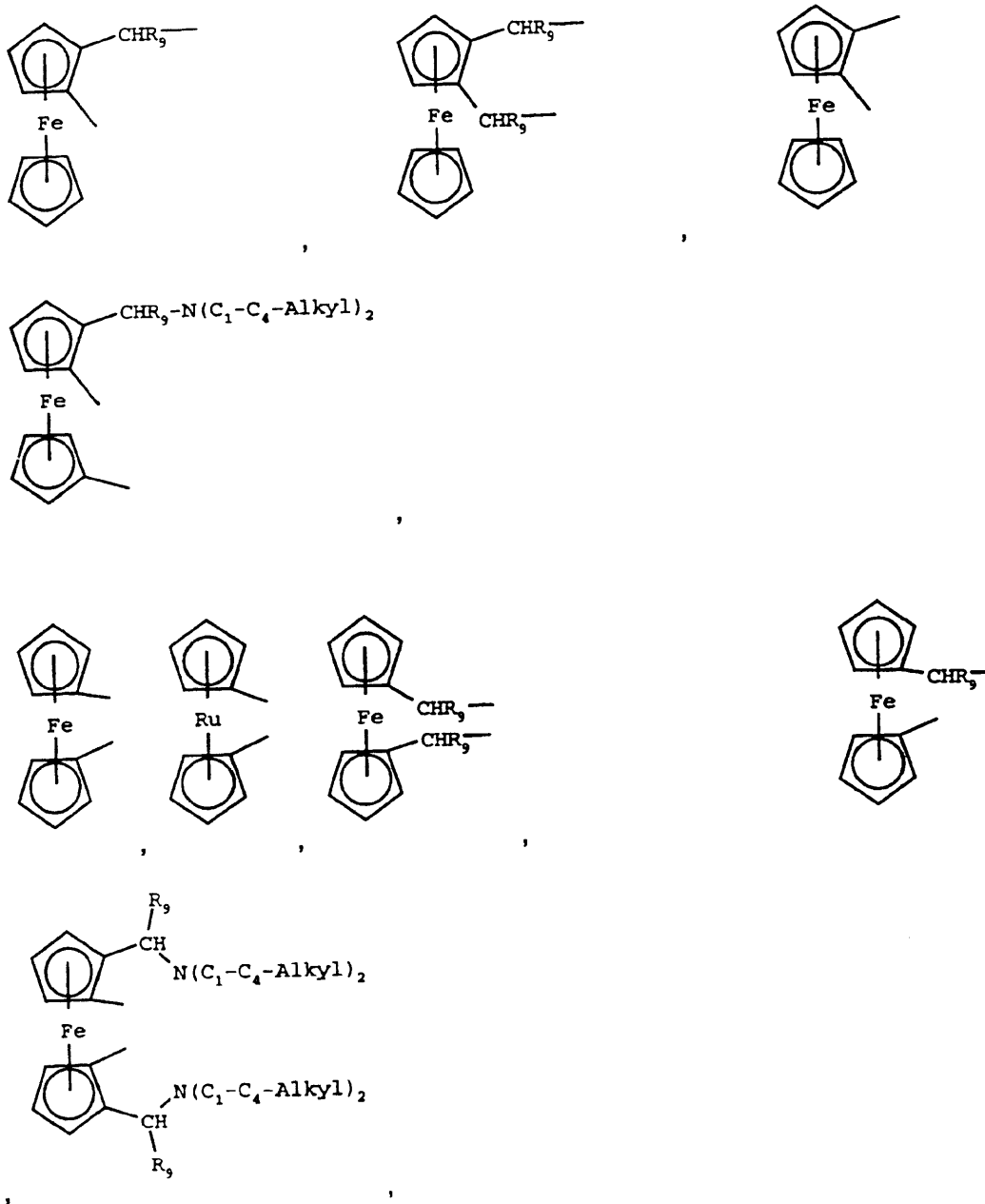
【0094】

【化16】

10

20

30



【 0 0 9 5 】

(式中、 R^9 は水素原子、 $C_1 \sim C_8$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - フルオロアルキル、非置換のまたは 1 ~ 3 個の F、Cl、Br、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシまたはフルオロメチルで置換されたフェニルを意味する。)

で表される残基である。]

で表される。

【 0 0 9 6 】

R_4 、 R_5 、 R_7 および R_8 は以下の群から選択される互いに同じで異なる、特に同じ基である： $C_1 \sim C_6$ - アルキル、非置換のまたは 1 ~ 3 個の $C_1 \sim C_4$ - アルキルまたは $C_1 \sim C_4$ - アルコキシで置換されたシクロペンチルまたはシクロヘキシル、非置換のまたは 1 ~ 3 個の $C_1 \sim C_4$ - アルキルまたは $C_1 \sim C_4$ - アルコキシで置換されたベンジル、特に非置換のまたは 1 ~ 3 個の $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、 $-NH_2$ 、OH、F、Cl、 $C_1 \sim C_4$ - フルオロアルキルまたは $C_1 \sim C_4$ - フルオロアルコキシで置換されたフェニルである。

【 0 0 9 7 】

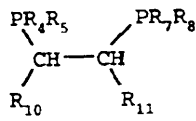
40

50

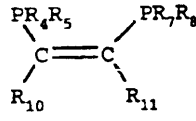
アキラルなおよびキラルなジホスフィンの特に有利な群は下記式 V ~ XXIII で表されるものである：

【 0 0 9 8 】

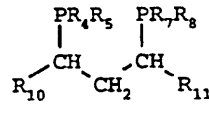
【 化 1 7 】



(V),

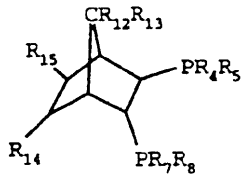


(VI),

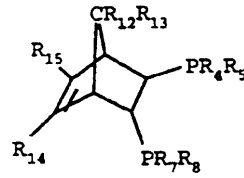


(VII),

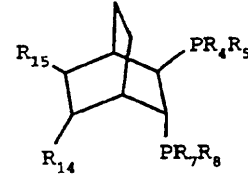
10



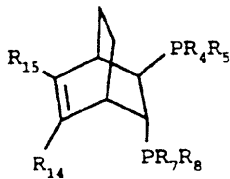
(VIII),



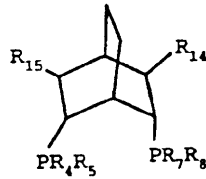
(IX)



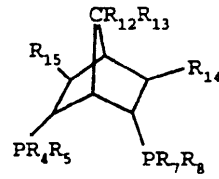
(X),



(XI)



(XII),

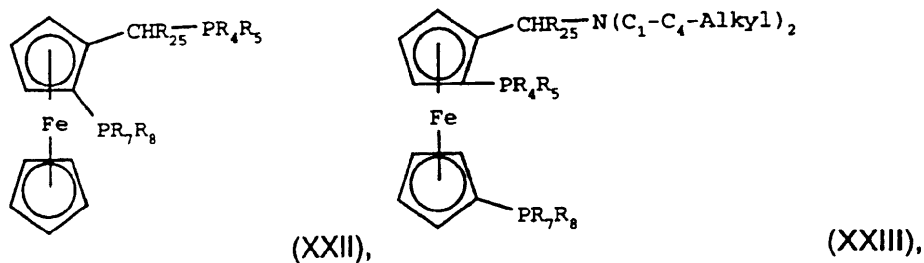
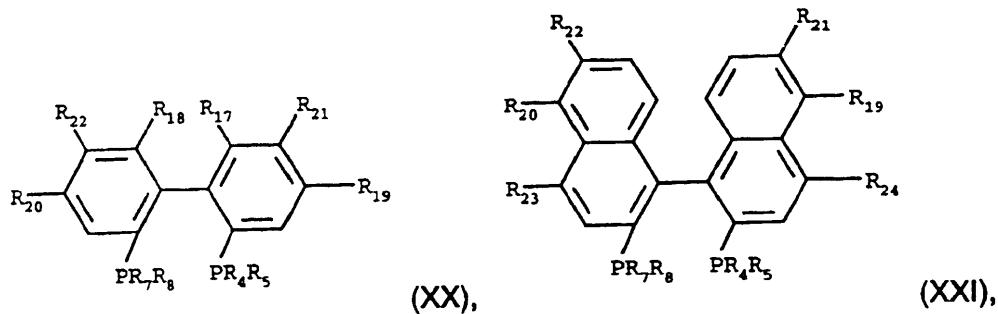
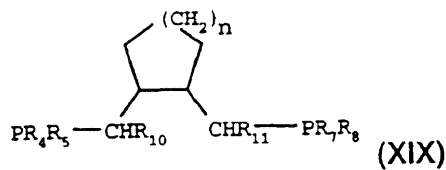
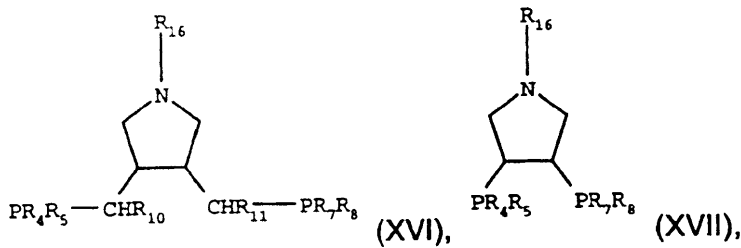
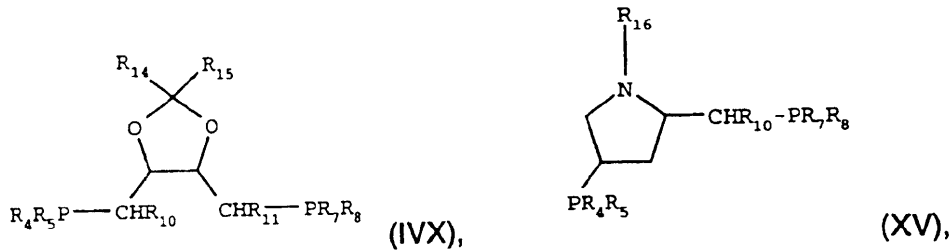


(XIII),

20

【 0 0 9 9 】

【 化 1 8 】



【 0 1 0 0 】

ただし R_4 、 R_5 、 R_7 および R_8 は特に有利なものを含めて上述の意味を有する。

【 0 1 0 1 】

R_{10} および R_{11} は互いに無関係に水素原子、 $C_1 \sim C_4$ -アルキルまたは非置換のまたは 1 ~ 3 個の $C_1 \sim C_4$ -アルキルまたは $C_1 \sim C_4$ -アルコキシで置換されたベンジルまたはフェニルを意味し、

R_{12} および R_{13} は互いに無関係に水素原子、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル、フェニルまたはベンジルを意味し、

R_{14} および R_{15} は互いに無関係に水素原子、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル、 $C_1 \sim C_4$ -

10

20

30

40

50

アルコキシまたは非置換のまたは1~3個の $C_1 \sim C_4$ -アルキルまたは $C_1 \sim C_4$ -アルコキシで置換されたベンジルまたはフェニルを意味し、

R_{16} は水素原子、 $C_1 \sim C_{12}$ -アルキル、非置換のまたは1~3個の $C_1 \sim C_4$ -アルキルまたは $C_1 \sim C_4$ -アルコキシで置換されたベンジルまたはフェニル、 $C_6 \sim C_{12}$ -アルコキシ-C(O)-、非置換のまたは1~3個の $C_1 \sim C_4$ -アルキルまたは $C_1 \sim C_4$ -アルコキシで置換されたフェニル-C(O)-またはベンジル-C(O)-、 $C_1 \sim C_{12}$ -アルキル-NH-CO-、または非置換のまたは1~3個の $C_1 \sim C_4$ -アルキルまたは $C_1 \sim C_4$ -アルコキシで置換されたフェニル-NH-C(O)-またはベンジル-NH-C(O)-であり、

n は0、1または3であり、

R_{17} および R_{18} は $C_1 \sim C_4$ -アルキルまたは $C_1 \sim C_4$ -アルコキシであるかまたは一緒にオキサジメチレンを意味し、

R_{19} 、 R_{20} 、 R_{21} 、 R_{22} 、 R_{23} および R_{24} は互いに無関係に水素原子、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ、 C_5 -または C_6 -シクロアルキルまたは-アルコキシ、フェニル、ベンジル、フェノキシ、ベンジロキシ、ハロゲン、OH、 $-(CH_2)_3-C(O)-O-C_1 \sim C_4$ -アルキル、 $-(CH_2)_3-C(O)-N(C_1 \sim C_4$ -アルキル) $_2$ または $-N(C_1 \sim C_4$ -アルキル) $_2$ であるかまたは R_{19} および R_{20} 、および/または R_{17} および R_{21} 、および/または R_{20} および R_{22} 、および/または R_{18} および R_{22} 、または R_{21} および R_{23} 、および/または R_{22} および R_{24} はそれぞれ融合して5-または6-員環、モノ-または二環式炭化水素環でもよく、そして

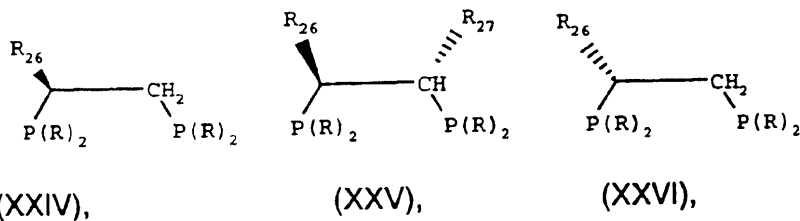
R_{25} は $C_1 \sim C_4$ -アルキルである。

【0102】

キラルなジ第三ホスフィンの幾つかの有利な例には下記式V~XLで表されるものがある：

【0103】

【化19】



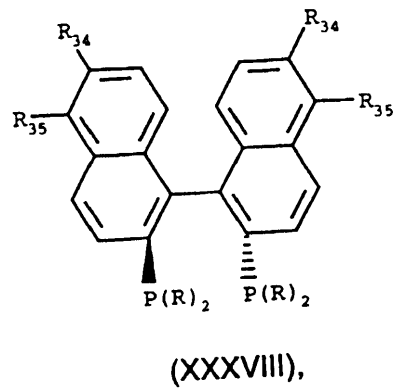
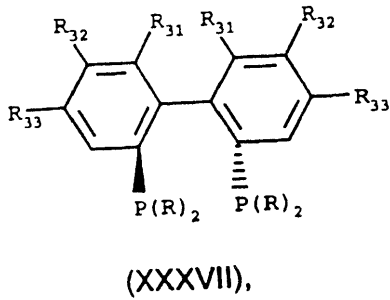
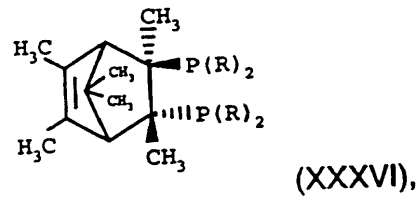
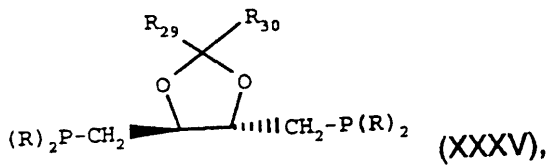
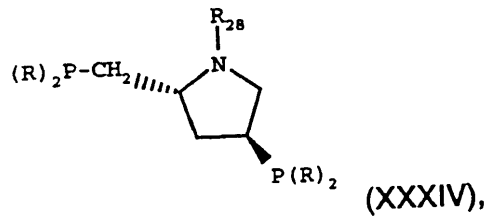
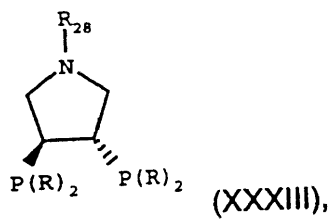
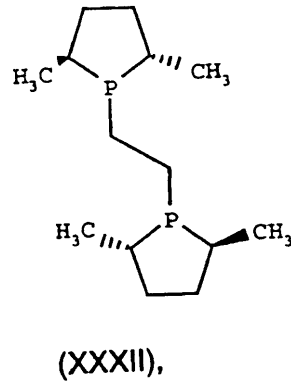
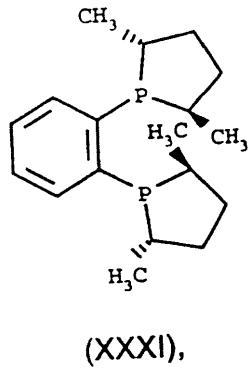
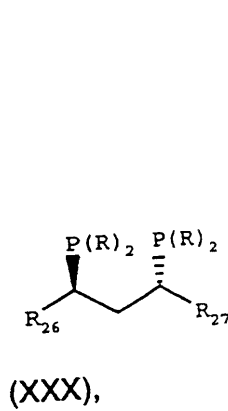
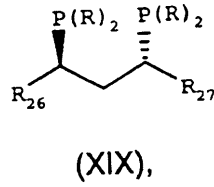
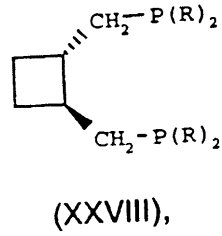
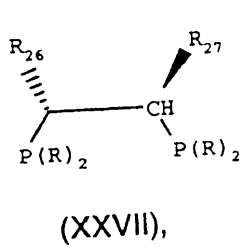
【0104】

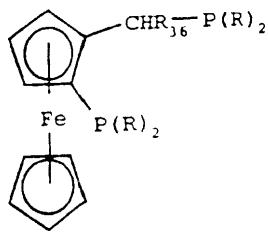
【化20】

10

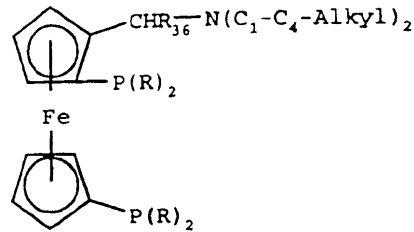
20

30





(XXXIX)



(XL),

【0106】

これらの式中、Rはシクロヘキシルまたは非置換のまたは1～3個のC₁～C₄-アルキル、C₁～C₄-アルコキシ、トリフルオロメチル、または-NH₂(C₁～C₄-アルキル)NH-、(C₁～C₄-アルキル)₂N-で置換されたフェニルであり、R₂₆およびR₂₇は互いに無関係にC₁～C₄-アルキル、フェニルまたはベンジルであり、特に好ましくはメチルを意味し、

R₂₈はC₁～C₈-アルキル、C₁～C₈-アシルまたはC₁～C₈-アルコキシカルボニルであり、

R₂₉は水素原子であるかまたは無関係にR₃₀の意味を有しそしてR₃₀はC₁～C₄-アルキル、フェニルまたはベンジルであり、

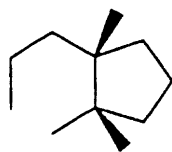
R₃₁はメチル、メトキシまたは両方のR₃₁が一緒になってオキサジメチレンを意味し、

R₃₂およびR₃₃は互いに無関係に水素原子、C₁～C₄-アルキル、C₁～C₄-アルコキシまたは(C₁～C₄-アルキル)₂N-であり、

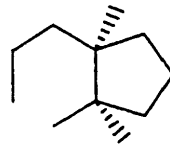
R₃₄およびR₃₅は互いに無関係に水素原子、C₁～C₄-アルキル、C₁～C₄-アルコキシ、-(CH₂)₃-C(O)-O-C₁～C₄-アルキル、または-(CH₂)₃-C(O)-N(C₁～C₄-アルキル)₂-であるかまたはR₃₄およびR₃₅の一緒になた一つの対は式XLIの一つの残基でありそしてR₃₄およびR₃₅の一緒になたもう一つの対は式XLIIの一つの残基であり；

【0107】

【化22】



(XLI),



(XLII),

【0108】

R₃₆はC₁～C₄-アルキルおよび好ましくはメチルである。

【0109】

ヘテロ環骨格を持つ適するジ第三ジホスフィンヨーロッパ特許第0,770,085、T. Benincori等、J. of Organomet. Chem. 529(1997)、第445～453頁およびJ. Org. Chem.、61、第6244頁(1996)、F. Bonifacio等、Chiratech 1997、1997年11月11日～13日、フィラデルヒア、ペンシルバニア州、米国およびL. F. Tietze等、Chem. Commun、第1811～1812頁(1999)に記載されている。

【0110】

幾つかの例には以下のものがある：

【0111】

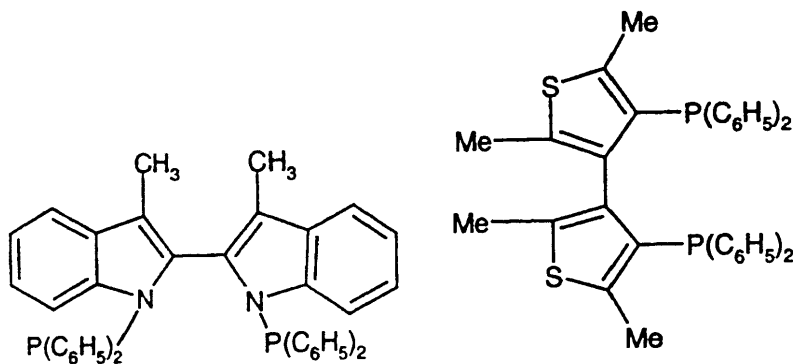
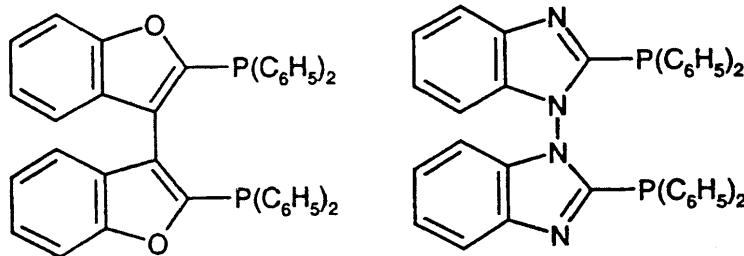
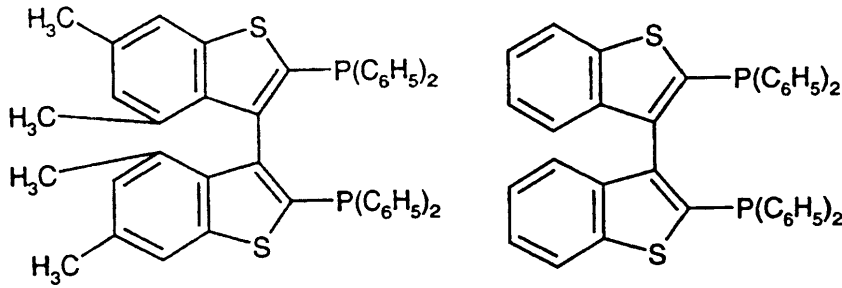
【化23】

10

20

30

40



10

20

30

【0112】

水溶性触媒のためのアキラルなおよびキラルなジ第三ジホスフィンも同様に公知であり、文献に開示されている。かゝるジホスフィン、直接的にまたはブリッジ基を介してホスフィン基の置換基に結合しているかおよび/またはジホスフィンの骨格に結合している1または2つの水溶性の極性置換基を有している。ジホスフィン、追加的に水溶性の極性置換基を有する、有利なものを含めた、前に規定した様な同じアキラルなまたはキラルなジ第三ジホスフィンでもよい。かゝる配位子は例えば G. Papadogiannakis 等、James J. Spivey (著者)、Catalysis 第13巻、The Royal Society of Chemistry Information Service (1997)、第115~193頁に記載されている。

40

【0113】

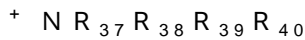
極性置換基は水酸基および酸またはアンモニウム基でもよい。酸基の例にはカルボン酸、スルホン酸、硫酸およびホスホン酸の各基がある。アンモニウムの例には $-NH_3^+$ 並びに炭素原子数 1~12、好ましくは 1~6 の第二アンモニウム；炭素原子数 2~24、好ましくは 2~12 の第三アンモニウム；および炭素原子数 3~36、好ましくは 3~18 の第四アンモニウムがあり、その際アンモニウム基は無機または有機酸のアニオンを含有している。

【0114】

極性置換基の非常に有利な基は $-OH$ 、 $-CO_2M_1$ 、 $-SO_3M_1$ 、 $-O-SO_3M_1$ 、 $-PO(OM_1)_2$ および $-NR_{37}R_{38}R_{39}^+X_4^-$ よりなる群から選択され、その際

50

に M_1 は H、アルカリ金属カチオンまたはアンモニウムカチオンであり、 R_{37} 、 R_{38} および R_{39} は互いに無関係に H、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル、フェニルまたはベンジルであるか、または R_{37} および R_{38} は一緒になってテトラメチレン、ペンタメチレンまたは 3 - オキサペンチレンであり、そして X_4 は無機または有機酸のアニオンである。アニオンを誘導することができる酸の例には HCl、HBr、HI、 H_2SO_4 、 $C_1 \sim C_8$ - カルボン酸、 $C_1 \sim C_8$ - スルホン酸、 $C_1 \sim C_8$ - ホスホン酸、 $HClO_4$ 、 BF_4^- 、 SbF_6^- および PF_6^- がある。アンモニウムカチオンとしての M_1 は式



[式中、 R_{37} 、 R_{38} 、 R_{39} および R_{40} は互いに無関係に H、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル、フェニルまたはベンジルであるか、 R_{37} および R_{38} は一緒になってテトラメチレン、ペンタメチレンまたは 3 - オキサペンチレンである]

10

で表される。ホスフィン基は 1 ~ 4 個の極性置換基を有しており、ホスフィン基の少なくとも 1 つの残基が少なくとも 1 つの極性置換基を有している。

【0115】

本発明によれば、水溶性ポリマーまたはオリゴマーの骨格、例えばポリエチレングリコール、ポリビニルアルコールおよびポリアクリル酸へのジホスフィンの一つの（直接的にまたはブリッジ基を介する）共役結合によって水溶性が達成されるジ第三ジホスフィンも含まれる。

【0116】

骨格基は式



20

[式中、 X_5 は直接結合、O、NH、 $Si(CH_3)_2$ 、 $N(C_1 \sim C_4 \text{ - アルキル})$ 、 $NH-CO$ 、 $N(C_1 \sim C_4 \text{ - アルキル})CO$ 、 $CO-NH$ 、 $CON(C_1 \sim C_4 \text{ - アルキル})$ 、 $NH-CO-O$ 、 $N(C_1 \sim C_4 \text{ - アルキル})CO-O$ 、 $O-CO-NH$ 、 $O-CO-N(C_1 \sim C_4 \text{ - アルキル})$ 、 $NH-CO-NH$ 、 $N(C_1 \sim C_4 \text{ - アルキル})CO-NH$ または $N(C_1 \sim C_4 \text{ - アルキル})CO-N(C_1 \sim C_4 \text{ - アルキル})$ であり、そして R_{41} は X_5 に対して上記で規定した様なヘテロ原子またはヘテロ基で一カ所以上中断されていてもよい炭素原子数 1 ~ 40、好ましくは 1 ~ 30、特に好ましくは 1 ~ 20 の 1 ~ 4 価炭化水素残基である。炭化水素残基の例には直鎖状のまたは分岐した $C_1 \sim C_{18}$ - アルキレン、 C_5 - または C_6 - シクロアルキレン、 C_5 - または C_6 - シクロアルキレン - $C_1 \sim C_6$ - アルキレン、 C_5 - または C_6 - アルキレン - C_6 - シクロアルキレン - $C_1 \sim C_6$ - アルキレン、フェニレン、フェントリイル (phentriyl)、 $C_1 \sim C_6$ - アルキレン - C_6H_4 -、 $C_1 \sim C_6$ - アルキレン - C_6H_4 - $C_1 \sim C_6$ - アルキレン、 $(C_1 \sim C_6 \text{ - アルキレン})_3 - C_6H_3$ - である。

30

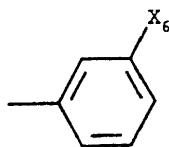
【0117】

アキラルなおよびキラルなジホスフィンの有利な基は式 V ~ XXIII で表されるものであり、式 XXIV ~ XL の有利なジホスフィンが有利である。ただし $R_{10} \sim R_{36}$ は上述の意味を有し、 R_4 、 R_5 、 R_7 および R_8 は互いに同じであり、二つの R が式

【0118】

【化 2 4】

40



【0119】

[式中、 X_6 は $-SO_3M_1$ 、 $-CO_2M_1$ 、 $-C_1 \sim C_4$ - アルキレン - SO_3M_1 、 $-C_1 \sim C_4$ - アルキレン - CO_2M_1 、 $-N(C_1 \sim C_4 \text{ - アルキル})_2$ または $^+N(C_1 \sim C_4 \text{ - アルキル})_2 X_4^-$ であり、 M_1 は H、Na または K を意味しそして X_4 は

50

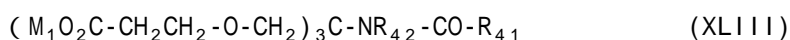
C l、B rまたはIである。

【0120】

ポリマーの水溶性ジホスフィンの幾つかの例がヨーロッパ特許第0,329,043号明細書並びに国際特許WO98/01457号明細書並びにW.D.Mueller等、Chem. Commun、(1996)第1135~1136頁に記載されている。

【0121】

別の特に有利なジホスフィンの群は式XLIII

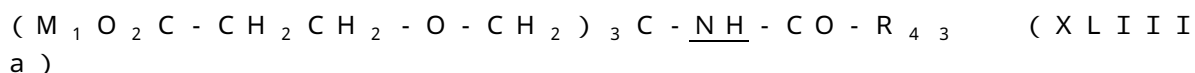


[式中、 M_1 は水素原子、アルカリ金属カチオンまたはアンモニウムカチオンであり、 R_{42} は $C_1 \sim C_4$ -アルキルまたは好ましくは水素原子を意味し、そして R_{41} はキラルなジ第三ジホスフィンの一価の残基であり、その際にCO-基はジホスフィン骨格のC-またはN-原子に直接的に結合しているかまたはO-原子またはN-原子に、またはジホスフィン骨格のブリッジ基のC-原子に結合している。]

で表されるものである。適するブリッジ基は例えば-O-、-NH-、 $C_1 \sim C_6$ -アルキレン-、-N($C_1 \sim C_4$ -アルキル)-、-O- $C_1 \sim C_6$ -アルキレン-、-NH- $C_1 \sim C_6$ -アルキレン-および-N($C_1 \sim C_4$ -アルキル)- $C_1 \sim C_6$ -アルキレン-である。 M_1 については上述の実施態様および有利な態様を用いる。

【0122】

式XLIIIのジホスフィンの特に有利なサブグループには式XLIII a



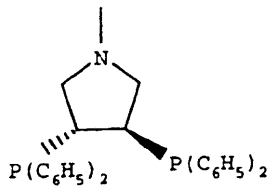
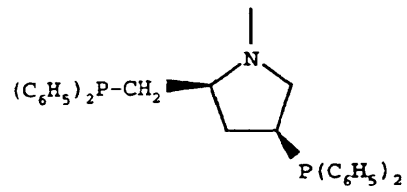
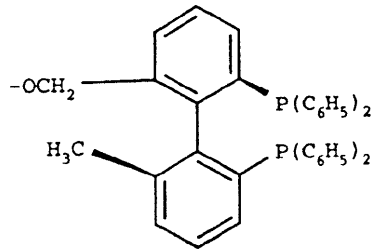
[式中、 M_1 は上述の意味を有しそして R_{43} は下記式で表される残基を意味する：]

【0123】

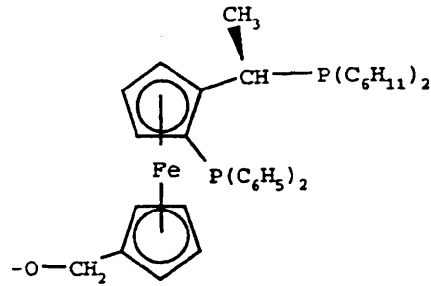
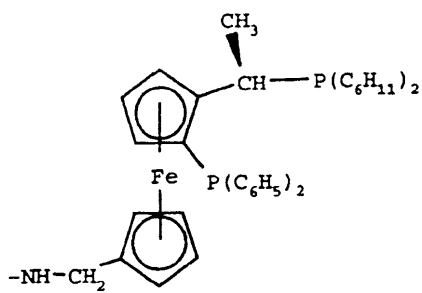
【化25】

10

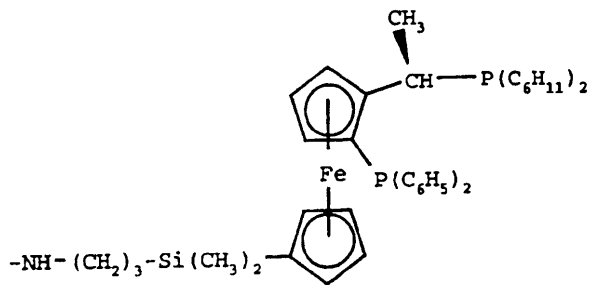
20



10



20



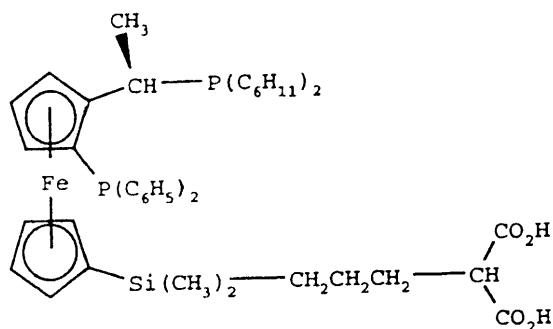
30

【 0 1 2 4 】

水溶性のフェロセンルジホスフィンの他の例には国際特許 9 8 / 0 1 4 5 7 号明細書に記載の式で表される化合物がある :

【 0 1 2 5 】

【 化 2 6 】



40

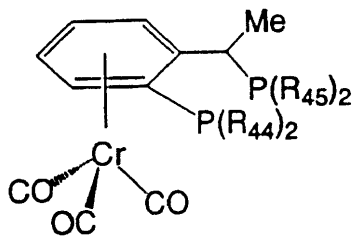
50

【 0 1 2 6 】

同様に以下の式の化合物も含まれる：

【 0 1 2 7 】

【化 2 7 】



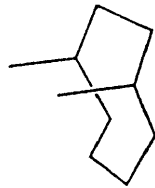
10

【 0 1 2 8 】

[式中、 R_{44} および R_{45} は互いに同じでも異なってもよく、フェニル、*o*-トルイル、*p*-トルイル、*m*-トルイル、ブチル、プロピル、キシリル、シクロヘキシルまたはプロパン

【 0 1 2 9 】

【化 2 8 】



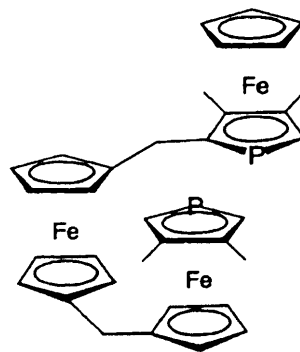
20

【 0 1 3 0 】

または式

【 0 1 3 1 】

【化 2 9 】



30

【 0 1 3 2 】

で表される化合物がある。]

相応する化合物はU. Engler等、Organometallics (提出された) およびA. Salzer等、Organometallics (提出された) に記載されている。

【 0 1 3 3 】

式XLIII およびXLIIIaのホスフィンは新規であり、以下の様にして得られる。公知のアミン($\text{HO}_2\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2$)₃C-NH₂あるいはそのアルキルエステルは相応するジ第三ジホスフィンのカルボキシル基と反応させてアミドとすることができる。アミンは誘導されて、イソシアネートまたは(例えばカルボニルジイミダゾールで)ブロックされたイソシアネートを得、これを相応するジ第三ジホスフィンのOH-またはN

40

50

H基と反応させてウレタン - または尿素ブリッジを生成し得る。

【0134】

本発明で使用される触媒あるいは触媒前駆体は式XLIV、XLIVa およびXLIVb
 $[X_7Me_2YZ]$ (XLIV)、 $[X_7Me_2Y]^+ A_2^-$ (XLIVa)、 $[X_7Ru(II)X_8X_9]$ (XLIVb) [式中、Y
 は2つのモノオレフィン配位子またはジエン配位子であり；
 X_7 は金属原子 Me_2 または Ru と5～7員環を形成するアキラルなまたはキ
 ラルなジ第三ジホスフィンであり；
 Me_2 は $Ir(I)$ または $Rh(I)$ を意味し；
 Zは - Cl、- Br または - I であり；そして
 A_2 は酸素酸または錯塩酸のアニオンであり、
 X_8 および X_9 は互いに同じでも異なってもよくそしてZおよび A_2 の意
 味を有するかまたは X_8 および X_9 はアリルまたは2 - メチルアリルであり、
 または X_8 はZまたはAの意味を有しそして X_9 はヒドリドである。]
 で表される金属錯塩が適する。

10

【0135】

特にYが1, 5 - ヘキサジエン、1, 5 - シクロオクタジエンまたはノルボルネンである
 金属錯塩が有利である。本発明の金属錯塩においてZは - Cl、- Br または - I である
 。特に有利な金属錯塩において A_2 は ClO_4^- 、 $CF_3SO_3^-$ 、 $CH_3SO_3^-$ 、 HSO_4^- 、 BF_4^- 、 $B(\text{フェニル})_4^-$ 、 PF_6^- 、 $SbCl_6^-$ 、 AsF_6^- または
 SbF_6^- である。

20

【0136】

他の適するルテニウム錯塩は文献から公知であり、例えば米国特許第4, 691, 037
 号明細書、同第4, 739, 085号明細書、同第4, 739, 084号明細書、ヨーロ
 ッパ特許第0, 269, 395号明細書、同第0, 271, 310号明細書、同第0, 2
 71, 311号明細書、同第0, 307, 168号明細書、同第0, 366, 390号明
 細書、同第0, 470, 756号明細書、特開平8 - 081, 484号公報、特開平8 -
 081, 485号公報、特開平9 - 294, 932号公報、ヨーロッパ特許第0, 831
 , 099号明細書、同第0, 826, 694号明細書、同第0, 841, 343号明細書
 、J. P. Genet, *Arcos Organics Acta*, 1 (1995) 4、
 N. C. Zanetti 等, *Organometallics* 15 (1996) 860
 に記載されている。

30

【0137】

式XLIV、XLIVa およびXLIVb の金属錯塩は文献から公知の方法で製造される。その製法は
 例えばヨーロッパ特許出願公開 (A1) 第564, 406号明細書に開示されている。触
 媒あるいは触媒前駆体は単離された化合物として反応混合物に添加することができる。触
 媒あるいは触媒前駆体を反応の前に溶剤を用いてまたは用いずにその場で製造して、次に
 反応混合物と一緒にして反応させるのが有利であることがわかっている。

【0138】

詳細にはこの方法は、最初に触媒を製造し、次いでその触媒を水素化すべきプテリン、例
 えば葉酸またはそのカルボン酸エステル、葉酸エステルまたは葉酸エステル塩の溶液ま
 たは懸濁液に添加するかまたはこの逆に行なう様に実施することができる。オートクレー
 プ中に水素を圧入しそしてその様にして、使用するのが有利である保護ガスを除く。場合
 によっては加熱しそして反応混合物を水素化する。反応終了後に場合によっては冷却しそ
 してオートクレープを放圧する。反応混合物を例えば窒素を用いて反応器から押し出し、
 水素化反応生成物を公知の様に、例えば抽出、沈殿および結晶化によって単離するかまた
 はその場で後続反応させる。(6S, S) - および (6S, R) - テトラヒドロ葉酸
 エステルおよび (6S, R) - テトラヒドロ葉酸エステル塩が水素化反応の間に沈殿し
 得ることがわかった。このことは、反応混合物からの単離を著しく容易とする。

40

【0139】

これは葉酸を使用する場合に特に有利でありそしてエステル化および水素化を相前後して

50

一つの反応容器で実施するのに特に有利である。酸H Aの存在下でのエステル化のためには水素化の際と同じ溶剤、特にアルコール、例えばメタノールまたはエタノールを使用するのが有利である。即ち葉酸もこれらアルコールでエステル化される。

【0140】

他の有利な変法では葉酸のエステル化および水素化を同時に行なう。この場合にはテトラヒドロ葉酸エステルおよびその塩をその場で生成しそして同時に水素化する。この目的のためには、あらゆる成分（葉酸、アルコール、溶剤、酸H Aおよび触媒）を反応容器に導入し、水素を圧入しそして水素化を実施する。溶剤がエステル化に使用されるアルコール、例えばメタノールまたはエタノールと同じであるのが有利である。

【0141】

水素化は色々な種類の反応器で連続的にまたは不連続的に実施することができる。有利な良好な混合および良好な熱排除を許容する反応器、例えば循環式反応器が有利である。この種の反応器は僅かな量の触媒を使用する場合に特に有利であることがわかって実証されている。

【0142】

テトラヒドロ葉酸誘導体からの所望のジアステレオマー、例えば(6S, S) - テトラヒドロ葉酸またはその塩、(6S, S) - テトラヒドロ葉酸エステルおよび(6S, R) - テトラヒドロ葉酸エステル塩を単離するためには、公知の方法、例えばクロマトグラフィ法または分別結晶を使用することができる。この場合には予め公知の方法で誘導を行なっても良い。テトラヒドロ葉酸エステルおよびテトラヒドロ葉酸エステル塩はこの場合には、ジアステレオマーの分離を一度に有機溶剤でも行なうことができ、驚くべきことに結晶中での(6S, S) - または(6S, R) - ジアステレオマーのおよび母液中での(6R, S) - または(6R, R) - ジアステレオマーの高度の濃縮が観察される。テトラヒドロ葉酸エステルおよびテトラヒドロ葉酸エステル塩からはテトラヒドロ葉酸を公知の様に加水分解によって製造できる。

【0143】

テトラヒドロ葉酸エステルおよびテトラヒドロ葉酸エステル塩の単離はアルコール性反応媒体から有利には結晶化によって行なう。驚くべきことに(6S, S) - または(6S, R) - ジアステレオマーは良好に結晶化しそしてその結晶体はこれらのジアステレオマーを非常に高い濃縮度で含有していることを見出した。例えばテトラヒドロ葉酸ジメチルエステル - スルホン酸付加物の場合には、殆どの結晶体において(6S, S) : (6R, S) ジアステレオマー比は99 : 1であることを発見した。逆に(6R, S) - または(6R, R) - ジアステレオマーは母液中に濃縮されている。結晶が実質的に触媒を含有しておらず、(6S, S) : (6R, S) ジアステレオマーが高純度で含まれていることは驚くべきことである。

【0144】

純粋な(S) - および(R) - エナンチオマーまたは任意の混合比の混合物の状態の式IIIの有機酸H A含有化合物は新規であり、本発明の別の対象である。R₁、R₂、H Aおよびxは式IIIの化合物について前述した実施態様に該当する。式IIIにおいてR₁およびR₂がそれぞれメチルまたはエチルであるのが好ましく、H Aがベンゼン - またはトルエンスルホン酸であるのが好ましくそしてxは1の数または0.5 ~ 1.5の分数であるのが好ましい。

【0145】

本発明の別の対象は、その純粋なジアステレオマーおよび任意の混合比のその混合物の状態の式IIIaのテトラヒドロ葉酸エステル塩である：

【0146】

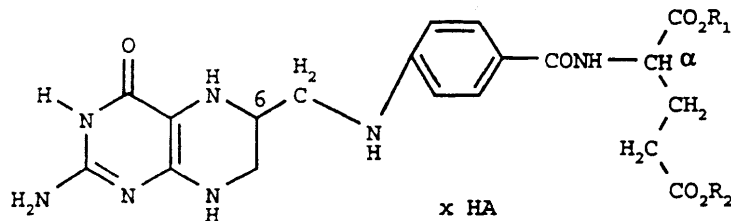
【化30】

10

20

30

40



(IIIa),

【 0 1 4 7 】

式中、 R_1 または R_2 が水素原子であり、そして R_1 または R_2 の一つまたは R_1 および R_2 の両方が互いに無関係に一価の炭化水素基、または - O - 、 - S - および - N - の群から選択されるヘテロ原子を持つ、C - 原子を介して結合するヘテロ炭化水素残基であり

10

、
HA は 1 ~ 3 塩基性の無機酸または有機酸であり、

そして x は 1 ~ 6 の整数であるかまたは 0 ~ 6 の分数を意味する。 R_1 、 R_2 、HA および x は式 III の化合物についての上述の実施態様に該当する。式 III 中の R_1 および R_2 がそれぞれメチルまたはエチルを意味し、HA がベンゼン - またはトルエン - スルホン酸でありそして x が 1 または 2 の数または 0.5 ~ 2 の分数であるのが特に有利である。

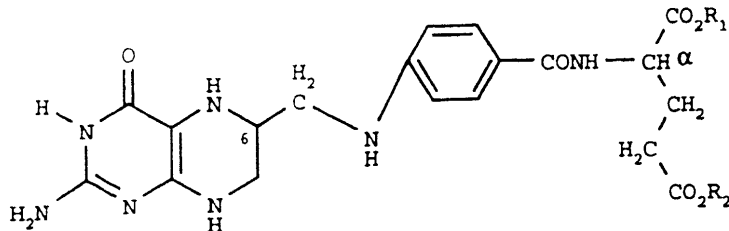
【 0 1 4 8 】

本発明の更に別の対象は、式 III b

20

【 0 1 4 9 】

【 化 3 1 】



(IIIb),

30

【 0 1 5 0 】

[式中、 R_1 または R_2 が水素原子であり、そして R_1 または R_2 の一つまたは R_1 および R_2 の両方が互いに無関係に一価の炭化水素基、または - O - 、 - S - および - N - の群から選択されるヘテロ原子を持つ、C - 原子を介して結合するヘテロ炭化水素残基である。]

で表される化合物である。 R_1 および R_2 は式 III の化合物について上述した実施態様に該当する。 R_1 および R_2 はそれぞれ $C_1 \sim C_{12}$ - アルキル、好ましくは $C_1 \sim C_4$ - アルキル、例えばメチルまたはエチルである。式 III b の化合物は式 III a の化合物を塩基で処理することによって得られる。

【 0 1 5 1 】

40

光学的濃縮度は上記の方法の場合には存在する添加物、使用される溶剤、温度および濃度に左右される。簡単な実験によってそれぞれの目的に適合する最適な方法条件を決めることができる。

【 0 1 5 2 】

以下の実施例は、一般的にまたは特別に説明する反応成分および / または本発明の反応条件を以下の実施例に記載するものに交換することによって実施することができる。同様に以下の特別な実施態様は全くの例示であり、本発明の開示する内容をいかようにも制限するものではない。

【 0 1 5 3 】

本願明細書で引用されている全ての特許出願、特許および公開明細書の全部の開示内容は

50

ここに全部記載されたものとする。

【0154】

上記説明に基づいてこの分野の当業者は本発明の重要な構成要件を容易に誘導し、そして本発明の基礎をなす思想および範囲から逸脱することなく変更および補充しそしてそれによって本発明を種々の要求および条件に適合させることが可能である。

【0155】

光学的収率または(6S, S) - と(6R, S) - ジアステレオマーとの比あるいは(6S, R) - と(6R, R) - ジアステレオマーとの比は、以下の様に高圧液体クロマトグラフィーを(HPLC)用いて反応混合物において直接的に測定する：

15mgの反応溶液を、6.8gの α -シクロデキストリンおよび270mLの37%濃度ホルムアルデヒドから1000mLの水中で製造される1mLの溶剤に溶解する。分離はMacherey-Nagel社の5mm、240×4mmのカラムNucleosil C-8および以下の様に製造された移動溶媒によって行なった：6.8gの α -シクロデキストリンを8.5mLのトリエチルアミン、850mLの水および150mLのアセトニトリルよりなる混合物に溶解する。この溶液のpH値を醋酸の添加によって7.5のpHに調整し、更に270mLの37%濃度ホルムアルデヒドを添加する。両方のジアステレオマーの検出は300nmの波長で行なった。

10

【0156】

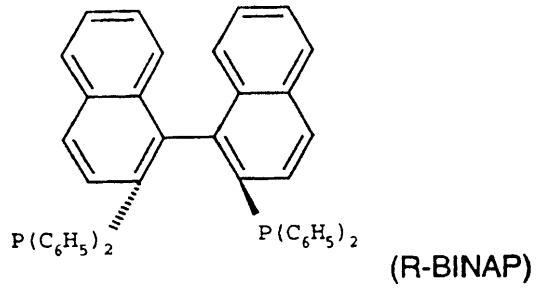
使用したジ第三ジホスフィンについては以下の略字を使用する：

a アルコール性反応媒体での水素化

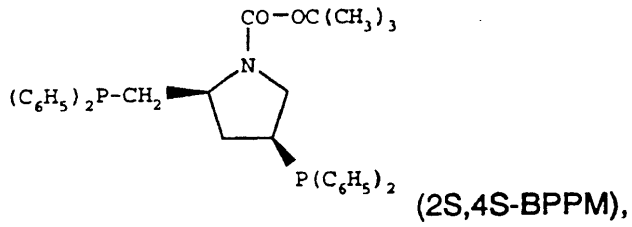
20

【0157】

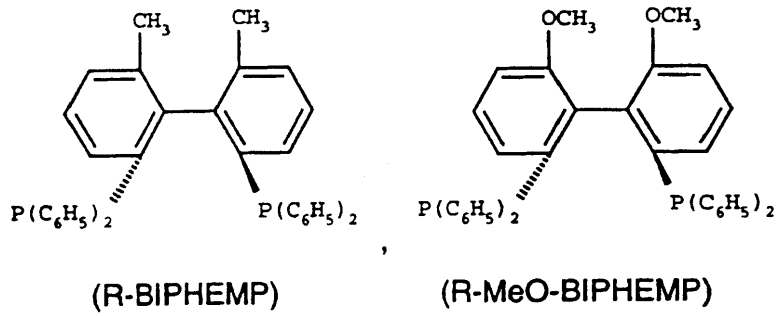
【化32】



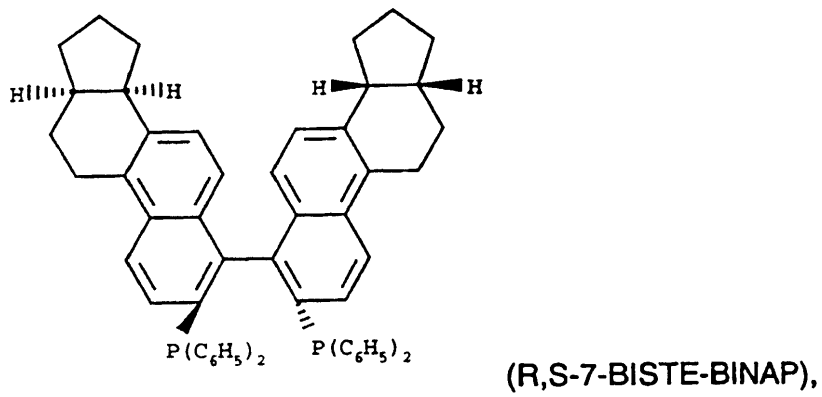
10



20



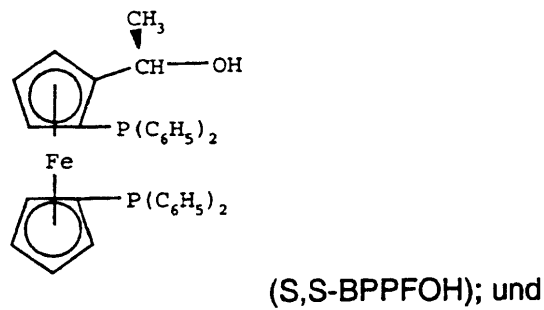
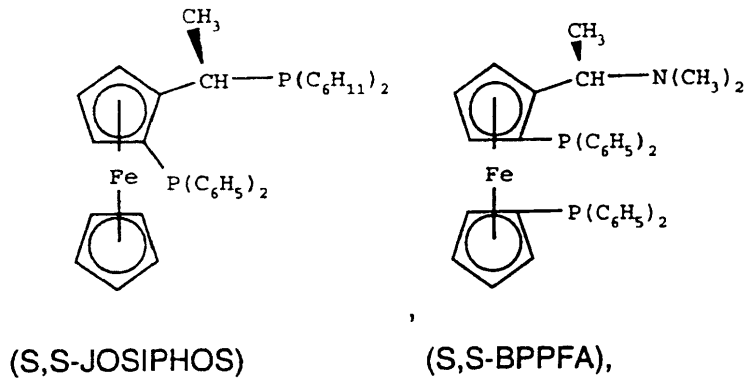
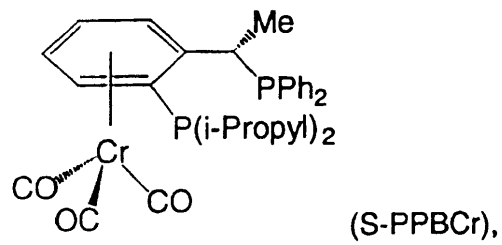
30



【 0 1 5 8 】

【 化 3 3 】

40

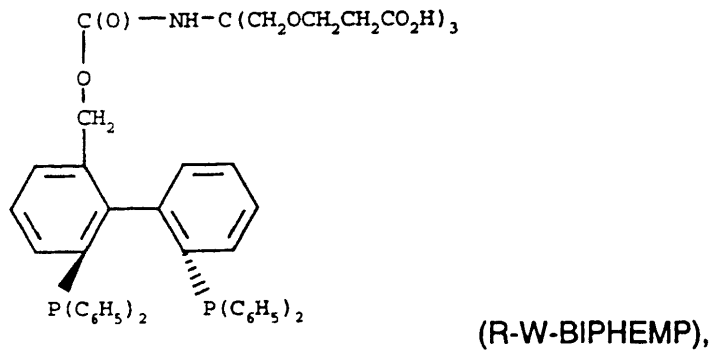


【 0 1 5 9 】

b 水性反応媒体中での水素化

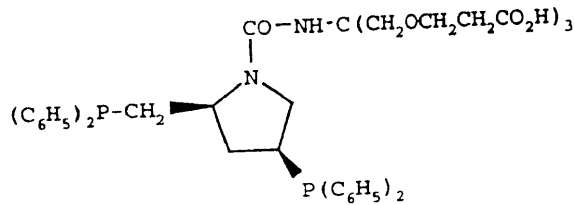
【 0 1 6 0 】

【 化 3 4 】

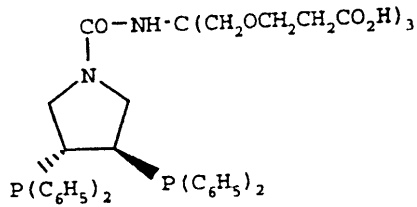


【 0 1 6 1 】

【 化 3 5 】

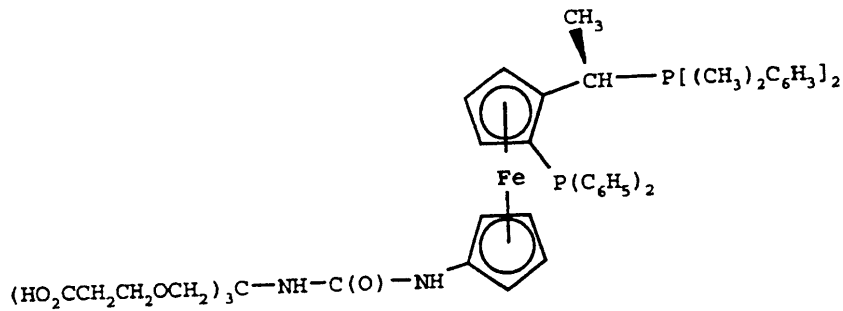


(2S,4S-W-BPPM),



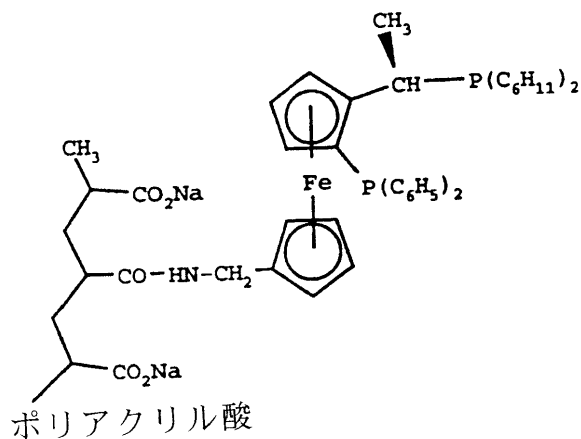
(W-PYRPHOS),

10



(W-XYLIPHOS),

20



(PA-JOSIPHOS).

30

【 0 1 6 2 】

40

触媒および水素化溶液の製造、溶液および懸濁液の運搬並びに水素化の実施は酸素を排除して行なう。この場合、当業者が熟知するぶら下げ (Schlenk) 技術を使用することができる。脱気しそして保護ガス、例えば窒素ガスまたは希ガス (ヘリウム、ネオン、アルゴンまたはクリプトン) を導入した溶剤およびオートクレーブを使用する。水素化反応はマグネットスターまたはガス吹き込み式攪拌器を備えたスチール製オートクレーブ中で実施する。

【 0 1 6 3 】

【実施例】

A 葉酸エステル塩の製造

実施例 A 1 : (S) 葉酸ジメチルエステル - ベンゼンスルホナートの製造

8 0 0

50

g の (S) - 葉酸二水和物 (1 . 6 8 m o l) を、 5 3 0 g のベンゼンスルホン酸 (3 . 3 5 m m o l) および 2 0 L の水不含メタノールよりなる溶液に 4 0 で窒素ガス雰囲気の中で最初に導入する。この混合物を 3 0 分間還流下に加熱し、冷却しそして 5 L の容量に濃縮する。析出する生成物を吸引濾過によって濾別し、 1 L のメタノールで洗浄しそして乾燥室で 4 0 、 2 0 m b a r で乾燥する。 9 6 6 g の (S) - 葉酸ジメチルエステル - ベンゼンスルホナート (1 . 4 5 m m o l 、理論収量の 8 6 %) が得られる。この生成物は 2 6 . 2 % のベンゼンスルホン酸、 1 . 6 7 % の水および 2 . 2 6 % のメタノールを含有している。

【 0 1 6 4 】

この物質は 1 5 0 以上で分解する。

10

【 0 1 6 5 】

$^1\text{H-NMR}$ (D M S O - d_6) : 8 . 7 8 (1 H , s) 、 8 . 4 6 (2 H , b s) 、 8 . 3 2 (1 H , d) 、 7 . 6 4 - 7 . 6 8 (m) 、 7 . 3 5 - 7 . 4 0 (m) 、 6 . 6 6 (2 H , d) 、 0 . 8 (2 H , s) 、 4 . 3 9 (1 H , m) 、 3 . 6 2 (3 H , s) 、 3 . 5 7 (3 H , s) 、 2 . 4 2 (2 H , m) 、 1 . 9 8 - 2 . 1 1 (2 H , m) 。

【 0 1 6 6 】

実施例 A 2 : (S) 葉酸ジエチルエステル - ベンゼンスルホナートの製造

8 g の (S) - 葉酸二水和物 (1 6 . 7 6 m m o l) を、 3 . 1 8 g のベンゼンスルホン酸 (2 0 . 1 1 m m o l) および 1 . 5 L の水不含メタノールよりなる溶液に最初に導入する。この混合物を 5 時間還流下に過熱し、室温に冷却しそして沈殿する生成物を 1 2 時間後に吸引濾過する。 4 0 、 2 0 m b a r で乾燥した後に 1 0 . 0 9 g の (S) - 葉酸ジメチルエステル - ベンゼンスルホナート (1 5 . 2 9 m m o l 、理論収量の 9 2 % 、この生成物は 2 1 . 8 % のベンゼンスルホン酸を含有している) が得られる。

20

【 0 1 6 7 】

この物質は 1 5 0 以上で分解する。

【 0 1 6 8 】

$^1\text{H-NMR}$ (D M S O - d_6) : 8 . 7 7 (1 H , s) 、 8 . 2 7 (3 H , d , b s) 、 7 . 6 6 (m) 、 7 . 3 5 (m) 、 6 . 6 6 (2 H , d) 、 4 . 5 9 (2 H , s) 、 4 . 3 7 (1 H , m) 、 3 . 9 8 - 4 . 1 3 (4 H , m) 、 2 . 4 0 (2 H , m) 、 1 . 9 7 - 2 . 0 6 (2 H , m) 、 1 . 0 6 - 1 . 2 1 (6 H , m) 。

30

【 0 1 6 9 】

B 水溶性ジ第三ジホスフィンの製造

実施例 B 1 : 2 S , 4 S - W - B P P M の製造

a トリエステルの製造

2 . 5 m L のトルエンに 3 7 7 m g (0 . 8 3 m m o l) の 2 - ジフェニルホスフィノメチル - 4 - ジフェニルホスフィノ - ピロリジン (P P M) を溶解した溶液を実施例 A 1 の溶液 (1 . 1 m m o l のイソシアネート - トリエステル) に添加し、その混合物を夜通し攪拌する。回転蒸発器で濃縮しそして減圧下にトルエンを部分的に除いた後に、粗生成物をクロマトグラフィーで精製する (シリカゲル : M e r c k 6 0 ; 移動剤 醋酸エチルエステル) 。 6 0 5 m g の生成物が得られる (収率 : 8 1 %) 。

40

【 0 1 7 0 】

b トリ酸の製造

5 m L のエタノールに実施例 B 1 a の 5 9 0 m g のトリエステルを溶解した溶液に、 1 m L の水および 0 . 6 g の K O H を添加しそしてこの混合物を 3 時間の間攪拌する。次いで減圧下にエタノールを留去し、混合物を 2 5 m L の水に溶解する。この溶液を次いで 2 N の H C l で酸性に調整し、醋酸エチルエステルで数度抽出処理する。有機相を集め、水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥しそして最後に減圧下に乾燥するまで蒸発処理する。生成物が白色の固体として 8 8 % の収率で得られる。

【 0 1 7 1 】

実施例 B 2 : W - P Y R P H O S の製造

50

a トリエステルの製造

実施例 B 1 a と同様に実施するが、3, 4 - ジフェニルホスフィノ - ピロリジン (P y r p h o s) を出発化合物として使用する。反応生成物は 63% の収率で得られる。

【0172】

b トリ酸の製造

実施例 B 1 b と同様に実施する。生成物は 95% の収率で白色の固体として得られる。

【0173】

実施例 B 3 : R - W - B I P H E M P の製造a トリエステルの製造

実施例 B 1 a と同様に実施するが、2, 2' - ジフェニルホスフィノ - 5 - メチル - 5' - ヒドロキシメチル (H O - B i p h e m p) を出発化合物として使用する。反応生成物は 82% の収率で得られる。

【0174】

b トリ酸の製造

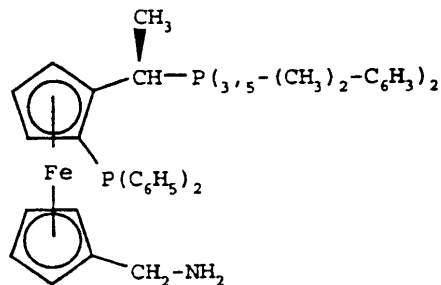
実施例 B 1 b と同様に実施する。生成物は 92% の収率で白色の固体として得られる。

【0175】

実施例 B 4 : W - X Y L I P H O S の製造a トリエステルの製造

【0176】

【化36】



【0177】

(アミン配位子 A、国際特許第 98/01457 参照)

8 mL のメチレンクロライドに 1 g (1.5 mmol) のアミン配位子 A を溶解した溶液を、6 mL のメチレンクロライド中の等モル量のカルボニルジイミダゾールに 0 で添加し、その反応混合物を最後に室温で 2 時間攪拌する。次いで 1.6 当量の H₂N - C (C H₂ - O - C H₂ C H₂ C (O) - O C H₂ C H₃ および 5 mg のジブチル錫ジラウレート を添加し、その混合物を 50 で 48 時間攪拌する。クロマトグラフィーで精製 (シリカゲル : M e r c k 60 ; 移動剤 ヘキサン / 醋酸エチルエステル = 1 : 1) した後に、生成物がほぼ固体のオレンジ色の油として 65% の収率で得られる。

【0178】

b トリ酸の製造

10 mL のエタノールに 1 g のジホスフィン - トリエステルを溶解し、1 mL の 20% 濃度 K O H 水溶液と混合する。2 時間攪拌した後にエタノールを減圧下に留去し、生成物を 20 mL の水に溶解する。2 N の H C l を添加することによって生成物を沈殿させ、濾別し、水で数回洗浄し、最後に 50 で高圧で乾燥する。生成物は橙黄色の固体として 92% の収率で得られる。

【0179】

実施例 B 5 : P A - J O S I P H O S の製造

配位子を国際特許第 98/01457 の実施例 B 25 に従って製造する。平均分子量 : 1480。

【0180】

10

20

30

40

50

C アルコール性反応媒体での水素化実施例 C 1 ~ C 2 9 :方法 A :

6.72 mg の $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ (10 μmol) およびジホスフィン配位子 (25 μmol) を秤量し、脱気しそしてジクロロメタンに溶解する。ジクロロメタンを高減圧下に凝縮除去しそして残りを 5 mL のメタノールにとる。実施例 A 1 a に従う (S) - 葉酸ジメチルエステル - ベンゼンスルホナート 1.25 g (2 mmol) を 25 mL のメタノールに懸濁させそして触媒に添加する。この懸濁液を向流窒素ガス中で 100 mL のオートクレーブに添加しそして、水素の吸収がもはやなくなるまでの間水素化する。COD はシクロオクタジエンである。

10

【0181】

方法 B :

8.12 mg の $[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$ (20 μmol) およびジホスフィン配位子 (25 μmol) を秤量し、脱気しそしてテトラヒドロフランとメタノールとの混合物に溶解する。溶剤を高減圧下に凝縮除去しそして残りを 5 mL のメタノールにとる。実施例 A 1 に従う (S) - 葉酸ジメチルエステル - ベンゼンスルホナート 1.25 g (2 mmol) を 25 mL のメタノールに懸濁させそして触媒に添加する。この懸濁液を向流窒素ガス中で 100 mL のオートクレーブに添加しそして、水素の吸収がもはやなくなるまでの間、水素化する。

20

【0182】

水素化は 70 の温度 (実施例 C 9 では 25) および 80 bar の圧力 (実施例 C 9 および C 10 では 20 bar) で実施する。結果を表 1 に示す。

【0183】

実施例 C 2 5 :

28.79 g の (S) 葉酸二水和物 (60 mmol) を 1 L のオートクレーブで秤量しそして脱気する。121.82 mg の $[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$ (300 μmol) および 233.5 mg の R - BINAP (375 μmol) を秤量し、脱気しそしてテトラヒドロフランとメタノールとの混合物に溶解する。溶剤を高減圧下に凝縮除去しそして残りを 5 mL のメタノールにとる。9.49 g の無水ベンゼンスルホン酸 (60 mmol) を 200 mL のメタノールに溶解しそして向流窒素流中でオートクレーブに添加する。550 mL のメタノールを更に添加し、そして触媒溶液も添加する。70 、 20 bar の水素圧のもとで 15 時間にわたって水素化する。テトラヒドロ葉酸ジメチル - ベンゼンスルホナートへの転化率は 80 % である。ジアステレオマー比 (6S, S) : (6R, S) は 71 : 28 である。

30

【0184】

実施例 C 2 6 :

16.68 mg の $\text{Ru}(\text{BINAP})(2\text{-メチルアリル})_2$ (20 μmol) (J. P. Genet 等、Tetrahedron Asymmetry, 第 5 巻、No. 4、第 665 ~ 674 頁、1994 に従って製造) を脱気済みメタノール 5 mL に懸濁させ、実施例 A 1 に従う 1.25 g の (S) - 葉酸ジメチルエステル - ベンゼンスルホナート (2 mmol) を 25 mL のメタノールに懸濁させた懸濁液と混合する。この懸濁液を向流窒素ガス中で 100 mL のオートクレーブに移しそして 17 時間の間 70 、 80 bar の水素圧で水素化する。テトラヒドロ葉酸ジメチルエステル - ベンゼンスルホナートへの転化率は 30 % である。ジアステレオマー (6S, S) : (6R, S) の比は 62 : 37 である。

40

【0185】

実施例 C 2 7 :

8.12 mg の $[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$ (20 μmol) および 15.57 mg の BINAP (25 μmol) を秤量し、脱気しそしてテトラヒドロフランとメタノールとの混合物に溶解する。溶剤を高減圧下に凝縮除去しそして残りを 5 mL のメタノールにとる

50

。0.39 gの6-ヒドロメチルプテリン(2 mmol)(P. H. Boyle等、Chem. Ber.; 第113巻、第1514頁、1980に従って製造)および0.32 gのベンゼンスルホン酸(2 mmol)を25 mLのメタノールに懸濁した懸濁液を上記触媒に添加する。この混合物を向流室素流中で100 mLのオートクレーブに添加し、70、80 barの水素圧のもとで15時間にわたって水素化する。6-ヒドロキシメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロプテリンへの転化率は85%であり、HPLCを用いて反応溶液から直接的に測定する。使用したHPLC-法は、テトラヒドロ葉酸の定量測定に使用されるものと同じである。

【0186】

実施例C28:

8.12 mgの[Rh(COD)₂]BF₄(20 μmol)および15.57 mgのBINAP(25 μmol)を秤量し、脱気しそしてテトラヒドロフランとメタノールとの混合物に溶解する。溶剤を高減圧下に凝縮除去しそして残りを5 mLのメタノールにとる。0.48 gの6-フェニルプテリン(2 mmol)(H. Yamamoto等、Chem. Ber.; 第106巻、第3175頁、1973に従って製造)および0.32 gのベンゼンスルホン酸(2 mmol)を25 mLのメタノールに懸濁した懸濁液を上記触媒に添加する。この混合物を向流室素流中で100 mLのオートクレーブに添加し、70、80 barの水素圧のもとで15時間にわたって水素化する。6-フェニル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロプテリンへの転化率は64%であり、HPLCを用いて反応溶液から直接的に測定する。使用したHPLC-法は、テトラヒドロ葉酸の定量測定に使用されるものと同じである。

【0187】

実施例C29:

8.12 mgの[Rh(COD)₂]BF₄(20 μmol)および15.57 mgのBINAP(25 μmol)を秤量し、脱気しそしてテトラヒドロフランとメタノールとの混合物に溶解する。溶剤を高減圧下に凝縮除去しそして残りを5 mLのメタノールにとる。0.35 gの6-メチルプテリン(2 mmol)(P. Waring等、Aust. J. Chem.; 第38巻、第629頁、1985に従って製造)および0.32 gのベンゼンスルホン酸(2 mmol)を25 mLのメタノールに懸濁した懸濁液を上記触媒に添加する。この混合物を向流室素流中で100 mLのオートクレーブに添加し、70、80 barの水素圧のもとで15時間にわたって水素化する。6-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロプテリンへの転化率は63%であり、HPLCを用いて反応溶液から直接的に測定する。使用したHPLC-法は、テトラヒドロ葉酸の定量測定に使用されるものと同じである。

【0188】

【表1】

10

20

30

表 1 :

実施例	金属	添加物	配位子	S/C	溶剤	転化率	比 (6S,αS): (6R,αS)	方法 ae
C1	Ir	-	R-BINAP	100	MeOH	80 %	65 :35	A
C2	Ir	Bu ₄ Ni	(2S,4S)-BPPM	100	MeOH	80 %	62:38	A ¹⁾
C3	Ir	LiCl	(2S,4S)-BPPM	100	MeOH	90 %	30 :70	A ²⁾
C4	Ir	-	S,S-BPPFA	100	MeOH	60 %	67:33	A
C5	Rh	-	R-BINAP	100	MeOH	72%	74:26	B
C6	Rh	NaI	R-BINAP	100	MeOH	85%	67:33	B ³⁾
C7	Rh	-	R-BINAP	100	MeOH	70%	71:29	B ⁴⁾
C8	Rh	-	R-BINAP	100	EtOH	80 %	76:24	B ⁵⁾
C9	Rh	-	R-BINAP	100	i-PrOH	20 %	80:20	B ⁶⁾
C10	Rh	-	R-BINAP	100	1,2- プロパンジオール	62%	75:25	B ⁷⁾
C11	Rh	-	R-BINAP	100	エチレングリコール	56%	78:22	B ⁸⁾
C12	Rh	-	R-BINAP	100	MeOH	90 %	73:27	B
C13	Rh	-	R-BINAP	200	MeOH	90 %	72:28	B ⁹⁾
C14	Rh	-	R-BINAP	100	MeOH/ THF/ 1:1	90 %	72:28	B ¹⁰⁾
C15	Rh	-	R-BINAP	700	MeOH	60 %	69:31	B ¹¹⁾
C16	Rh	-	S-PPBCr	100	MeOH	70%	71:29	B
C17	Rh	-	S,S-BPPFOH	100	MeOH	90 %	58:42	B
C18	Rh	-	(2S,4S)-BPPM	100	MeOH	90 %	68:32	B
C19	Rh	-	S,S-JOSIPHOS	100	MeOH	60 %	61:39	B
C20	Rh	-	R-BIPHEMP	100	MeOH	80 %	71:29	B
C21	Rh	-	R-MeO-BIPHEP	100	MeOH	80 %	69:31	B
C22	Rh	-	R,S-7-BISTE- BINAP	100	MeOH	90 %	71:29	B
C23	Ir	Pa	R-BINAP	100	MeOH/ THF, 1:1	90 %	72:28	A ¹²⁾
C24	Rh	-	1,2-ビス(ジフェニル ホスフィン) イタン	100	MeOH	90 %	51:49	B

【 0 1 8 9 】

脚注 :

Bu はブチルであり、MeOH はメタノールであり、EtOH はエタノールであり、i-PrOH はイソプロパノールでありそしてTHF はテトラヒドロフランであり、Pa はパラバン酸 (Parabanic acid) である。

1) この実験では 73.9 mg のテトラブチルアンモニウム沃化物 (0.2 mmol) を触媒に添加する。

10

20

30

40

50

2) この実験では 8.48 mg の塩化リチウム (0.2 mmol) を触媒に添加する。

3) この実験では 29.98 mg の沃化ナトリウム (0.2 mmol) を触媒に添加する。

4) この実験では 3.55 g の (S) - 葉酸ジメチルエステル - ベンゼンスルホナート (5.66 mmol) を方法 B に従って記載した溶剤容量中で反応させ、基質濃度を 15% とする。

5) この実験では 1.31 g の (S) - 葉酸ジエチルエステル - ベンゼンスルホナート (2 mmol) を方法 B に従ってエタノール中で反応させ、テトラヒドロ葉酸ジエチルエステル - ベンゼンスルホナートとする。

6) この実験では葉酸ジメチルエステル - ベンゼンスルホナートの水素化を 30 mL の i - プロパノール中で実施する。

7) この実験では葉酸ジメチルエステル - ベンゼンスルホナートの水素化を 30 mL の 1, 2 - プロパンジオール中で実施する。

8) この実験では葉酸ジメチルエステル - ベンゼンスルホナートの水素化を 30 mL のエチレングリコール中で実施する。

9) この実験では 4.06 mg の $[Rh(COD)_2]BF_4$ (10 μ mol) および 7.78 mg の R - BINAP (25 μ mol) より成る触媒を製造する。

10) この実験では 15 mL の THF と 15 mL の MeOH との混合物中で水素化を実施する。

11) この実験では 1.16 mg の $[Rh(COD)_2]BF_4$ (2.86 μ mol) および 2.22 mg の R - BINAP (3.57 μ mol) より成る触媒を製造する。

12) この実験では 4.56 mg のパラバン酸 (40 mmol) を触媒に添加する水素化は MeOH / THF (1 : 1) 中で実施する。

【0190】

D 水性反応媒体中での水素化

実施例 D 1 ~ D 8 :

0.0025 mmol の配位子を 5 mL の水および 0.5 mL の緩衝液 pH 7 (1 L の水に 0.041 mol の Na_2HPO_4 および 0.028 mmol の KH_2PO_4) に溶解する。次いで配位子のカルボン酸基を、透明な溶液が生じるまで 0.1 N の NaOH と反応させる。得られる溶液を 7.4 mg (0.02 mmol) の $[Rh(NBD)_2]BF_4$ に添加し、溶液が生じるまで攪拌する (NBD はノルボルナジエンである)。この溶液を、11 mL の水および 1.5 mL の緩衝液 pH 7 に 2 mmol の (S) - 葉酸二ナトリウムを溶解した溶液に添加し、その混合物をカニユーレによって向流アルゴン中で、ガス吹き込み式攪拌器を備えた水素化用オートクレーブに移す。オートクレーブを密封し、アルゴンを水素に交換し、最後に水素を所望の圧力まで圧入する。その水素圧は貯蔵用容器からの減圧弁を通して維持する。以下の表 2 に反応が停止するまでの水素化時間 (水素の吸収がもはやなくなるまで) を示す。他に表示が無い場合には、これは (S) - 葉酸の完全転化に相当する。圧力は 80 bar であり、反応温度は 70 (実施例 D 6 では 30) である。基質と触媒とのモル比 (S / C) は実施例 D 1 ~ D 7 においては 100 であり、実施例 D 8 では 1000 である。結果を表 2 に総括掲載する：

【0191】

【表 2】

10

20

30

40

表 2 :

実施例 No	配位子	時間 (時)	比 (6S,αS):(αR,αS)	備考
D1	(S,R)-PA-JOSIPHOS	17,5	68:32	25% (αS)-葉酸
D2	(2S,4S)-W-BPPM	4	73,4:27,6	
D3	(3R,4R)-PYRPHOS	2	59:41	
D4	(R)-W-BIPHEMP	3,2	73:27	
D5	(S,R)-W-XYLIPHOS	0,5	66:34	
D6	(S,R)-W-XYLIPHOS	12	74,4:25,6	
D7	(S,R)-W-XYLIPHOS	0,6	68:32	(αS)-葉酸懸濁液の水素化 pH 6,3 ¹⁾
D8	(S,R)-W-XYLIPHOS	4	65:35	S/C 1000 ²⁾

【 0 1 9 2 】

脚注 :

1) 緩衝液 pH 6 : 1 L の水に 0 . 0 1 m o l の $\text{Na}_2 \text{HPO}_4$ および 0 . 0 7 1 m o l の $\text{KH}_2 \text{PO}_4$; 反応が終わった時に再度 4 m L の 1 N の $\text{KH}_2 \text{PO}_4$ を添加する。

2) 5 m m o l の (S) - 葉酸二ナトリウム塩、0 . 0 0 5 m m o l の $[\text{Rh}(\text{NBD})_2] \text{BF}_4$ および 0 . 0 0 6 7 5 m m o l の配位子を全部で 1 6 m L の水および 2 m L の緩衝液 pH 7 を使用する。

【 0 1 9 3 】

E テトラヒドロ葉酸ジメチルエステル - ベンゼンスルホナートおよびテトラヒドロ葉酸ベンゼンスルホナートの単離

実施例 E 1 : 反応 C 1 から

a テトラヒドロ葉酸ジメチルエステル - ベンゼンスルホナートの単離

反応 C 1 からの反応溶液を酸素の排除下に 1 / 6 の容積に濃縮する。こうして得られた懸濁液を窒素ガス雰囲気中で 4 時間で 2 時間保存し、沈殿する生成物を吸引濾過し、僅かに冷たいメタノールで洗浄しそして 4 0 ° C 、 2 0 m b a r で乾燥する。0 . 5 5 g のテトラヒドロ葉酸ジメチルエステル - ベンゼンスルホナート (0 . 8 7 m m o l 、理論収量の 4 4 %) が得られる。テトラヒドロ葉酸ジメチルエステル - ベンゼンスルホナートのジアステレオマー比 (6 S , 5 S) : (6 R , 5 S) は 9 9 : 1 である (H P L C によって測定)。
[a]₅₈₉ = - 6 9 . 8 (c = 1 、ジメチルスルホキシド中)。

【 0 1 9 4 】

この物質は 1 5 0 ° C 以上で分解する。

【 0 1 9 5 】

¹H - NMR (DMSO - d₆) : 1 0 . 6 1 (1 H , s) 、 8 . 3 5 (1 H , d) 、 7 . 6 - 7 . 7 4 (m) 、 7 . 5 1 (1 H , b s) 、 7 . 3 0 - 7 . 3 7 (m) 、 6 . 7 0 (2 H , d , 2 H , b s) 、 4 . 4 2 (2 H , m) 、 3 . 6 3 (3 H , s) 、 3 . 5 8 (3 H , s) 、 3 . 5 0 (1 H , m) 、 3 . 3 8 (1 H , m) 、 3 . 3 8 (1 H , m) 、 3 . 2 8 (1 H , m) 、 2 . 4 4 (2 H , m) 、 2 . 0 1 - 2 . 1 3 (2 H , m) 。

【0196】

b. テトラヒドロ葉酸ジメチルエステル - ベンゾスルホナートの水素化：

0.55 g のテトラヒドロ葉酸ジメチルエステル - ベンゾスルホナート [(6S, S) : (6R, S) = 99 : 1] (0.87 mmol) および 0.32 g の炭酸ナトリウム (3.02 mmol) を酸素の排除下に 4 mL の水に溶解する。85 に加熱し、30 分後に pH 値を 37% 濃度塩酸で pH = 7.5 に調整する。75 で、0.6 mL の水に 0.2 g のベンゼンスルホン酸を添加し、次いで pH 値を 37% 濃度塩酸で pH = 8.0 に調整する。この溶液を室温に冷し、更に 3 時間攪拌する。生成物を吸引濾過しそして乾燥室で 30、20 mbar で 4 日間にわたって乾燥する。8.4 g のテトラヒドロ葉酸 - ベンゼンスルホナート (13.92 mmol、理論値の 88%) が得られる。

10

【0197】

テトラヒドロ葉酸ベンゼンスルホナートのジアステレオマー比 (6S, S) : (6R, S) = 99 : 1 である。測定方法はヨーロッパ特許第 0,495,204 号明細書に説明されている。

【0198】

テトラヒドロ葉酸ベンゼンスルホナートの性質はヨーロッパ特許 (B1) 第 0,495,204 号明細書に記載の生成物と一致している。

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
A 6 1 K 31/519 (2006.01) A 6 1 K 31/519
A 6 1 P 7/06 (2006.01) A 6 1 P 7/06

(72)発明者 グレーン・ピオラ
スイス国、ノイハウゼン・アム・ラインファル、ハルトストラーセ、10
(72)発明者 プギン・ベノイト
スイス国、ミュンヘンシュタイン、ヴァッサーハウスヴェーク、16

審査官 鳥居 福代

(56)参考文献 特開平06-009635(JP,A)
特開平04-312586(JP,A)
特開昭61-100583(JP,A)
特開昭60-178887(JP,A)
国際公開第98/001457(WO,A1)
特開昭59-059697(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 475/04
B01J 31/24
C07F 9/50
C07F 17/02
C07B 61/00
A61K 31/519
A61P 7/06