

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7662640号

(P7662640)

(45)発行日 令和7年4月15日(2025.4.15)

(24)登録日 令和7年4月7日(2025.4.7)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 215/08 (2006.01)

C 0 7 D 215/08

B 0 1 J 31/22 (2006.01)

B 0 1 J 31/22

Z

C 0 7 C 209/62 (2006.01)

C 0 7 C 209/62

C 0 7 C 211/60 (2006.01)

C 0 7 C 211/60

C 0 7 C 231/12 (2006.01)

C 0 7 C 231/12

請求項の数 18 (全40頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2022-536280(P2022-536280)
(86)(22)出願日 令和3年7月6日(2021.7.6)
(86)国際出願番号 PCT/JP2021/025489
(87)国際公開番号 WO2022/014414
(87)国際公開日 令和4年1月20日(2022.1.20)
審査請求日 令和6年6月28日(2024.6.28)
(31)優先権主張番号 特願2020-122762(P2020-122762)
(32)優先日 令和2年7月17日(2020.7.17)
(33)優先権主張国・地域又は機関
日本国(JP)

(73)特許権者 000002093
住友化学株式会社
東京都中央区日本橋二丁目7番1号
(74)代理人 100145403
弁理士 山尾 憲人
(74)代理人 100150500
弁理士 森本 靖
(72)発明者 ルテテ, レオポル ンパカ
兵庫県宝塚市高司四丁目2番1号 住友
化学株式会社内
(72)発明者 萩谷 弘寿
兵庫県宝塚市高司四丁目2番1号 住友
化学株式会社内
審査官 岡部 佐知子

最終頁に続く

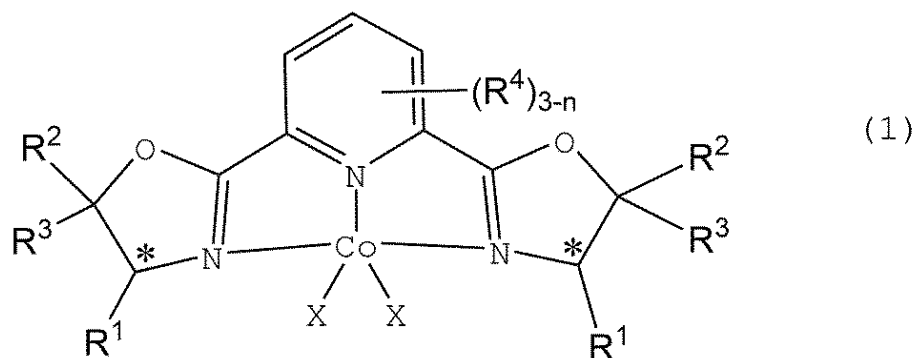
(54)【発明の名称】 光学活性な化合物の製造方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(1):

【化1】



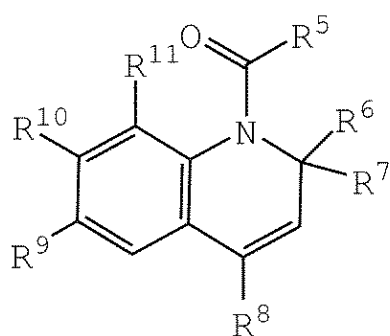
(式中、R¹は各々独立して、1つ以上の置換基を有していてもよいC₁-C₁₀アルキル基、1つ以上の置換基を有していてもよいC₃-C₁₀シクロアルキル基、または1つ以上の置換基を有していてもよいC₆-C₁₀アリール基を表す。R²およびR³は、それぞれ独立して、水素原子、1つ以上の置換基を有していてもよいC₁-C₁₀アルキル基、または1つ以上の置換基を有していてもよいC₆-C₁₀アリール基を表すか、または、R²とR³とが互いに結合して、それらが結合する炭素原子とともに環を形成してい

る。R⁴は、1つ以上の置換基を有していてもよいC1 - C10アルキル基、1つ以上の置換基を有していてもよいC1 - C10アルコキシ基、1つ以上の置換基を有していてもよいC1 - C10アルキルチオ基、1つ以上の置換基を有していてもよいC2 - C11アルコキシカルボニル基、1つ以上の置換基を有していてもよいC2 - C11アルキルカルボニル基、1つ以上の置換基を有していてもよいC6 - C10アリール基、ハロゲン原子、C1 - C10アルキル化でモノもしくはジアルキル化されていてもよいアミノ基、ニトロ基、ヒドロキシ基、スルホ基、C1 - C10アルキルスルホニル基、C6 - C10アリールスルホニル基、またはハロスルホニル基を表す。nは0、1、2または3を表す。nが0または1である場合、複数のR⁴は互いに同一であっても相異なってもよい。Xは、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を表す。そして、*が付された炭素原子は、不斉炭素原子を表す。)

10

で示される不斉コバルト錯体と、還元剤を反応させて得られる1価の不斉コバルト錯体の存在下、式(2)：

【化2】



(2)

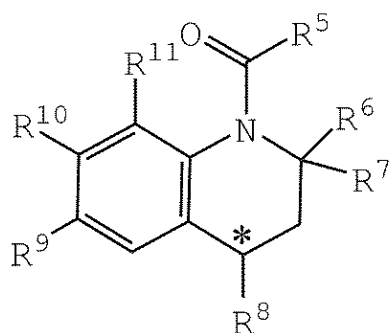
20

(式中、R⁵は、水素原子、または1つ以上の置換基を有していてもよいC1 - C6アルキル基を表し、R⁶及びR⁷は、それぞれ独立して、水素原子、またはC1 - C6アルキル基を表し、R⁸は、C1 - C6アルキル基を表し、そしてR⁹、R¹⁰およびR¹¹は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、アミノ基、ヒドロキシ基、1つ以上の置換基を有していてもよいC1 - C6アルキル基、1つ以上の置換基を有していてもよいC1 - C6アルコキシ基、1つ以上の置換基を有していてもよいC2 - C7アルキルカルボニル基、または1つ以上の置換基を有していてもよいC6 - C10アリール基を表す。)

30

で示される化合物と水素とを反応させる、式(3)：

【化3】



(3)

40

(式中、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰およびR¹¹は、それぞれ上記と同じ意味を表す。*が付された炭素原子は、不斉炭素原子を表す。)

で示される光学活性な化合物の製造方法。

【請求項2】

還元剤が、ヒドリド還元剤で、1価のコバルト錯体が、ヒドリド錯体である、請求項1記載の製造方法。

【請求項3】

50

ヒドリド還元剤が、トリアルキル水素化ホウ素アルカリ金属塩である、請求項 2 記載の製造方法。

【請求項 4】

さらに、2 価のハロゲン化コバルト塩の存在下で反応を実施する、請求項 2 または請求項 3 記載の製造方法。

【請求項 5】

ヒドリド錯体 1 モルに対し、2 価のハロゲン化コバルト塩の使用量が 2 モル以下である、請求項 4 記載の製造方法。

【請求項 6】

さらに、トリアルキルアミンの存在下で反応を実施する、請求項 2 または請求項 3 記載の製造方法。

【請求項 7】

式 (2) で表される化合物 1 モルに対し、トリアルキルアミンの使用量が 0.5 モルから 3 モルの範囲である、請求項 6 記載の製造方法。

【請求項 8】

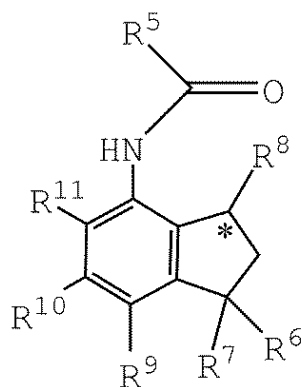
還元剤が、アルキルリチウムで、1 価のコバルト錯体がアルキル錯体である、請求項 1 記載の製造方法。

【請求項 9】

請求項 1 ~ 請求項 8 のいずれかに記載の製造方法で、式 (3) で示される光学活性な化合物を得る工程、

請求項 1 ~ 請求項 8 のいずれかに記載の製造方法で得られた式 (3) で示される光学活性な化合物と酸とを反応させて、式 (4) :

【化 4】



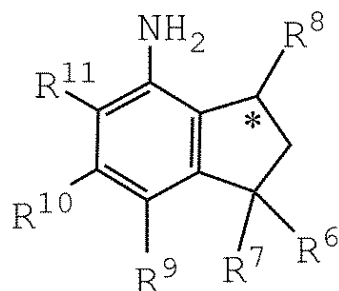
(4)

(式中、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} および R^{11} は、それぞれ上記と同じ意味を表す。*が付された炭素原子は、不斉炭素原子を表す。)

で示される光学活性な化合物を得る工程、及び、

得られた式 (4) で示される光学活性な化合物と水とを反応させて、式 (5) :

【化 5】



(5)

(式中、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} および R^{11} は、それぞれ上記と同じ意味を表す。*が付された炭素原子は、不斉炭素原子を表す。)

で示される光学活性な化合物を得る工程を含む、光学活性な化合物の製造方法。

【請求項 10】

式(5)における R^6 、 R^7 および R^8 がメチル基であり、そして、 R^9 、 R^{10} および R^{11} が水素原子である、請求項9記載の製造方法。

【請求項 11】

請求項10記載の製造方法で、光学活性な1,1,3-トリメチル-4-アミノインダンを得る工程、及び

請求項10記載の製造方法で得られた光学活性な1,1,3-トリメチル-4-アミノインダンを溶媒に溶解させた後、光学活性な酒石酸を用いて光学分割する工程を含む、光学活性な1,1,3-トリメチル-4-アミノインダンの製造方法。

10

【請求項 12】

請求項10記載の製造方法で、光学活性な1,1,3-トリメチル-4-アミノインダンを得る工程、及び、

請求項10記載の製造方法で得られた光学活性な1,1,3-トリメチル-4-アミノインダンを溶媒に溶解させた後、酸を加えて優先晶析させる工程を含む、光学活性な1,1,3-トリメチル-4-アミノインダンの製造方法。

【請求項 13】

酸の酸解離定数(pK_a)が2.8未満である、請求項12記載の製造方法。

【請求項 14】

光学分割又は優先晶析に供される光学活性な1,1,3-トリメチル-4-アミノインダン-のエンアンチオマー比が、R体/S体で70/30以上である、請求項11~請求項13のいずれか一項記載の製造方法。

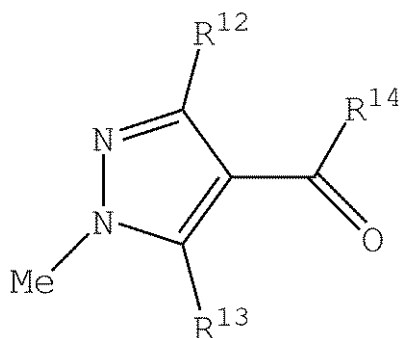
20

【請求項 15】

請求項11~請求項14のいずれか一項記載の製造方法で、光学活性な1,1,3-トリメチル-4-アミノインダンを得る工程、及び、

請求項11~請求項14のいずれか一項記載の製造方法で得られた光学活性な1,1,3-トリメチル-4-アミノインダンと式(6)：

【化6】



(6)

30

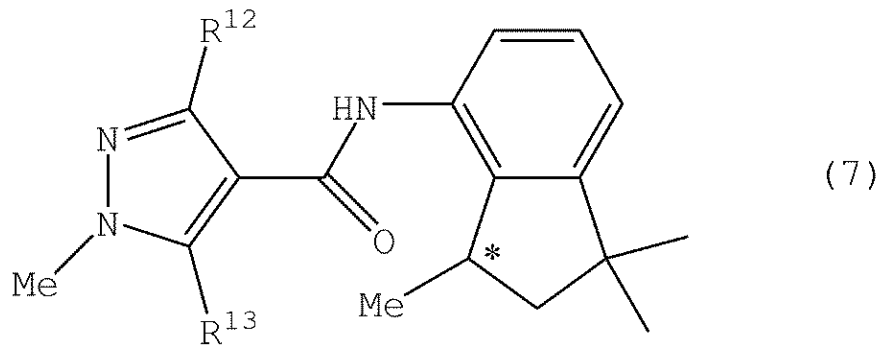
(式中、 R^{12} および R^{13} は、それぞれ独立して、1つ以上のハロゲン原子で置換されていてもよいC1-C6アルキル基、または水素原子を表し、そして、 R^{14} は、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、または1つ以上のハロゲン原子で置換されていてもよいC1-C6アルコキシ基を表す。)

40

で示される化合物とを反応させて、式(7)：

50

【化 7】



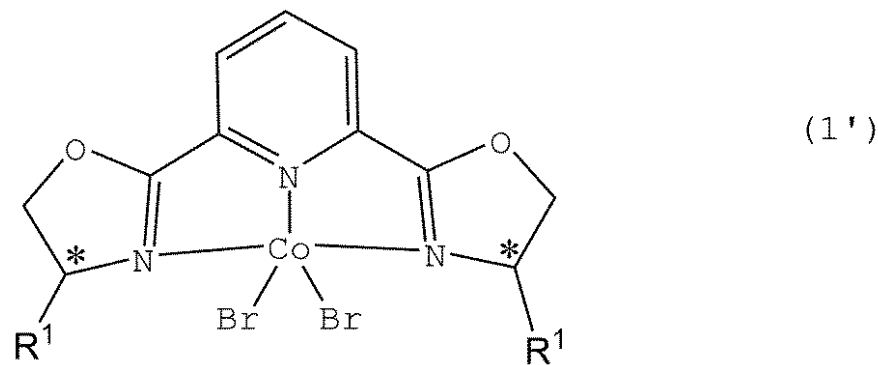
10

(式中、 R^{12} 、 R^{13} および*は、それぞれ上記と同じ意味を表す。)
で表される光学活性な化合物を得る工程を含む、光学活性な化合物の製造方法。

【請求項 16】

式(1'):

【化 8】



20

(式中、 R^1 は、イソプロピル基またはtert-ブチル基を表す。*が付された炭素原子は、不斉炭素原子を表す。)

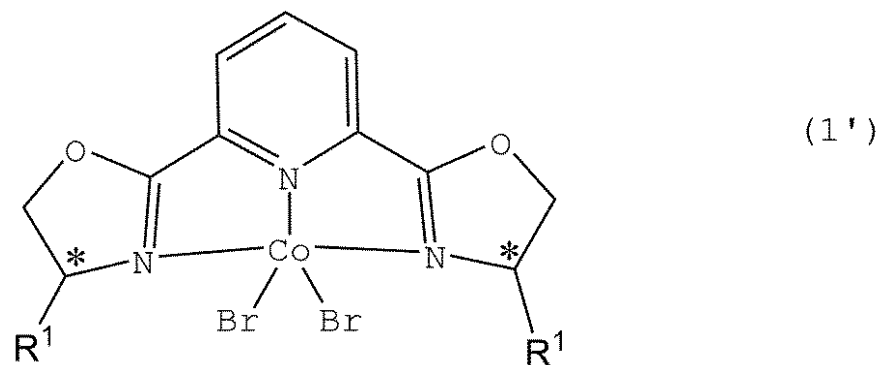
で示される不斉コバルト錯体。

30

【請求項 17】

式(1'):

【化 9】



40

(式中、 R^1 は、イソプロピル基またはtert-ブチル基を表す。*が付された炭素原子は、不斉炭素原子を表す)

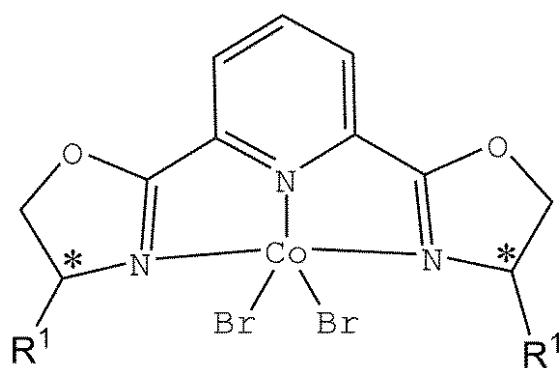
で示される不斉コバルト錯体とヒドリド還元剤とを反応させて得られるヒドリド錯体。

【請求項 18】

式(1'):

50

【化 1 0】



(1')

10

(式中、 R^1 は、イソプロピル基またはtert-ブチル基を表す。*が付された炭素原子は、不斉炭素原子を表す)

で示される不斉コバルト錯体とアルキルリチウムとを反応させて得られるアルキル錯体。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

光学活性な化合物の製造方法およびそのために有効な不斉コバルト錯体に関する。

【背景技術】

20

【0002】

特許文献1には、光学活性な1-アセチル-2,2,4-トリメチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリンの製造法として、不斉イリジウム触媒の存在下で1-アセチル-1,2-ジヒドロ-2,2,4-トリメチル-1-キノリンと水素とを反応させる方法が記載されている。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0003】

【文献】国際公開第2015/141564号

【発明の概要】

30

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

本発明の課題は、光学活性な1-アセチル-2,2,4-トリメチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリンを含めた、ある特定の光学活性な化合物の更に効率のよい製造方法を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

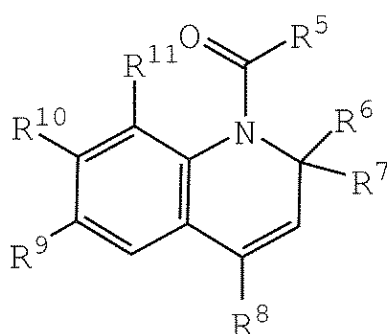
【0005】

このような状況下、本発明者は鋭意検討した結果、本発明に至った。すなわち、本発明は以下の発明を含む。

[1] 不斉コバルト錯体の存在下、式(2)：

40

【化1】



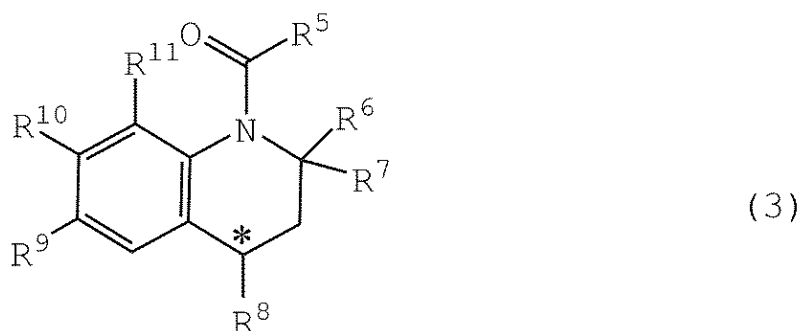
(2)

50

(式中、 R^5 は、水素原子、または1つ以上の置換基を有していてもよいC1 - C6アルキル基を表し、 R^6 及び R^7 は、それぞれ独立して、水素原子、またはC1 - C6アルキル基を表し、 R^8 は、C1 - C6アルキル基を表し、そして R^9 、 R^{10} および R^{11} は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、アミノ基、ヒドロキシ基、1つ以上の置換基を有していてもよいC1 - C6アルキル基、1つ以上の置換基を有していてもよいC1 - C6アルコキシ基、1つ以上の置換基を有していてもよいC2 - C7アルキルカルボニル基、または1つ以上の置換基を有していてもよいC6 - C10アリール基を表す。)

で示される化合物と水素とを反応させる、式(3)：

【化2】

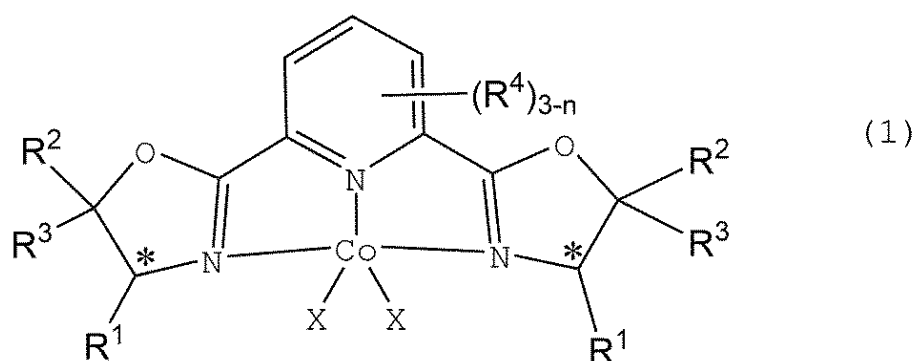


(式中、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} および R^{11} は、それぞれ上記と同じ意味を表す。*が付された炭素原子は、不斉炭素原子を表す。)

で示される光学活性な化合物の製造方法。

[2] [1]に記載の不斉コバルト錯体が、式(1)：

【化3】



(式中、 R^1 は各々独立して、1つ以上の置換基を有していてもよいC1 - C10アルキル基、1つ以上の置換基を有していてもよいC3 - C10シクロアルキル基、または1つ以上の置換基を有していてもよいC6 - C10アリール基を表す。 R^2 および R^3 は、それぞれ独立して、水素原子、1つ以上の置換基を有していてもよいC1 - C10アルキル基、または1つ以上の置換基を有していてもよいC6 - C10アリール基を表すか、または、 R^2 と R^3 とが互いに結合して、それらが結合する炭素原子とともに環を形成している。 R^4 は、1つ以上の置換基を有していてもよいC1 - C10アルキル基、1つ以上の置換基を有していてもよいC1 - C10アルコキシ基、1つ以上の置換基を有していてもよいC1 - C10アルキルチオ基、1つ以上の置換基を有していてもよいC2 - C11アルコキシカルボニル基、1つ以上の置換基を有していてもよいC2 - C11アルキルカルボニル基、1つ以上の置換基を有していてもよいC6 - C10アリール基、ハロゲン原子、C1 - C10アルキル基でモノもしくはジアルキル化されていてもよいアミノ基、ニトロ基、ヒドロキシ基、スルホ基、C1 - C10アルキルスルホニル基、C6 - C10アリールスルホニル基、またはハロスルホニル基を表す。 n は0、1、2または3を表す。 n が0または1である場合、複数の R^4 は互いに同一であっても相異なってもよい。 X は、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を表す。そして、*が付された炭素原子は、不

10

20

30

40

50

斉炭素原子を表す。)

で示される不斉コバルト錯体と、還元剤を反応させて得られる 1 価のコバルト錯体である、[1] 記載の製造方法。

[3] 還元剤が、ヒドリド還元剤で、1 価の不斉コバルト錯体がヒドリド錯体である、[2] 記載の製造方法。

[4] ヒドリド還元剤が、トリアルキル水素化ホウ素アルカリ金属塩である、[3] 記載の製造方法。

[5] さらに、2 価のハロゲン化コバルト塩の存在下で反応を実施する、[3] または [4] 記載の製造方法。

[6] ヒドリド錯体 1 モルに対し、2 価のハロゲン化コバルト塩の使用量が 2 モル以下である、[5] 記載の製造方法。

10

[7] さらに、トリアルキルアミンの存在下で反応を実施する、[3] または [4] 記載の製造方法。

[8] 式 (2) で表される化合物 1 モルに対し、トリアルキルアミンの使用量が 0 . 5 モルから 3 モルの範囲である、[7] 記載の製造方法。

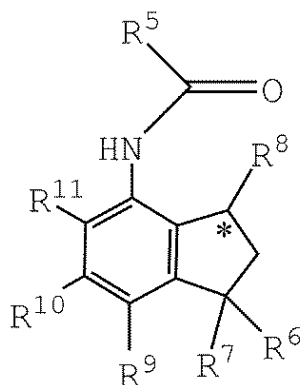
[9] 還元剤が、アルキルリチウムで、1 価のコバルト錯体がアルキル錯体である、[2] 記載の製造方法。

[10] [1] ~ [9] のいずれか一項に記載の製造方法で、式 (3) で示される光学活性な化合物を得る工程、

[1] ~ [9] のいずれか一項に記載の製造方法で得られた式 (3) で示される光学活性な化合物と酸とを反応させて、式 (4) :

20

【化 4】



(4)

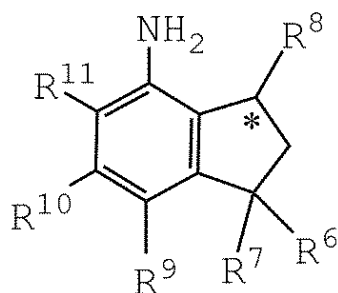
30

(式中、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰およびR¹¹は、それぞれ上記と同じ意味を表す。* が付された炭素原子は、不斉炭素原子を表す。)

で示される光学活性な化合物を得る工程、及び、

得られた式 (4) で示される光学活性な化合物と水とを反応させて、式 (5) :

【化 5】



(5)

40

(式中、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰およびR¹¹は、それぞれ上記と同じ意味を表す。* が付された炭素原子は、不斉炭素原子を表す。)

で示される光学活性な化合物を得る工程を含む、光学活性な化合物の製造方法。

50

[1 1] 式 (5) における R^6 、 R^7 および R^8 がメチル基であり、そして、 R^9 、 R^{10} および R^{11} が水素原子である、[1 0] 記載の製造方法。

[1 2] [1 1] 記載の製造方法で、光学活性な 1, 1, 3 - トリメチル - 4 - アミノインダンを得る工程、及び

[1 1] 記載の製造方法で得られた光学活性な 1, 1, 3 - トリメチル - 4 - アミノインダンを溶媒に溶解させた後、光学活性な酒石酸を用いて光学分割する工程を含む、光学活性な 1, 1, 3 - トリメチル - 4 - アミノインダンの製造方法。

[1 3] [1 1] 記載の製造方法で、光学活性な 1, 1, 3 - トリメチル - 4 - アミノインダンを得る工程、及び、

[1 1] 記載の製造方法で得られた光学活性な 1, 1, 3 - トリメチル - 4 - アミノインダを溶媒に溶解させた後、酸を加えて優先晶析させる工程を含む、光学活性な 1, 1, 3 - トリメチル - 4 - アミノインダンの製造方法。

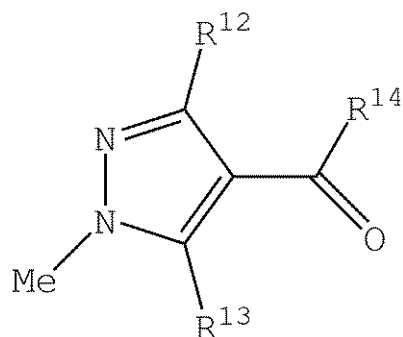
[1 4] 酸の酸解離定数 (pK_a) が 2 . 8 未満である、[1 3] 記載の製造方法。

[1 5] 光学分割又は優先晶析に供される光学活性な 1, 1, 3 - トリメチル - 4 - アミノインダンのエナンチオマー比が、R 体 / S 体で 7 0 / 3 0 以上である、[1 2] ~ [1 4] のいずれか一項記載の製造方法。

[1 6] [1 2] ~ [1 5] のいずれか一項記載の製造方法で、光学活性な 1, 1, 3 - トリメチル - 4 - アミノインダンを得る工程、及び、

[1 2] ~ [1 5] のいずれか一項記載の製造方法で得られた光学活性な 1, 1, 3 - トリメチル - 4 - アミノインダンと式 (6) :

【化 6】

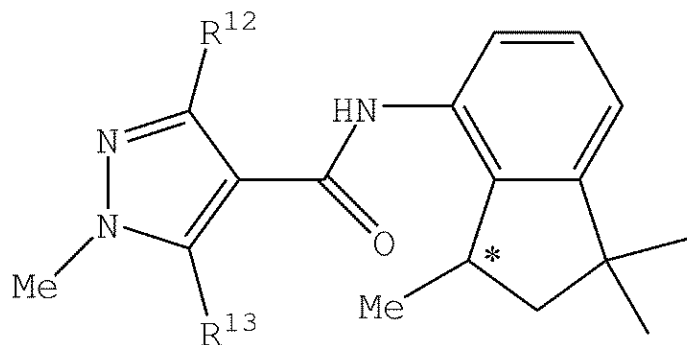


(6)

(式中、 R^{12} および R^{13} は、それぞれ独立して、1 つ以上のハロゲン原子で置換されていてもよい C 1 - C 6 アルキル基、または水素原子を表し、そして、 R^{14} は、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、または 1 つ以上のハロゲン原子で置換されていてもよい C 1 - C 6 アルコキシ基を表す。)

で示される化合物とを反応させて、式 (7) :

【化 7】



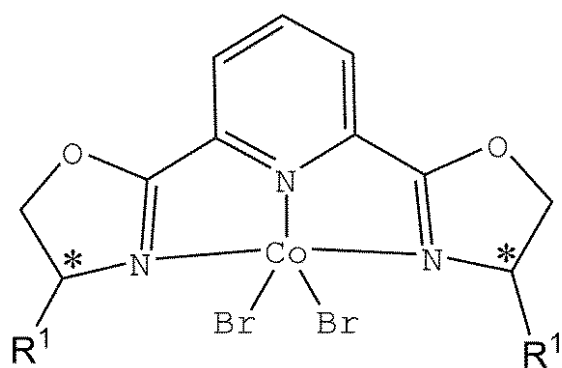
(7)

(式中、 R^{12} 、 R^{13} および * は、それぞれ上記と同じ意味を表す。)

で表される光学活性な化合物を得る工程を含む、光学活性な化合物の製造方法。

[1 7] 式 (1 ') :

【化 8】



(1')

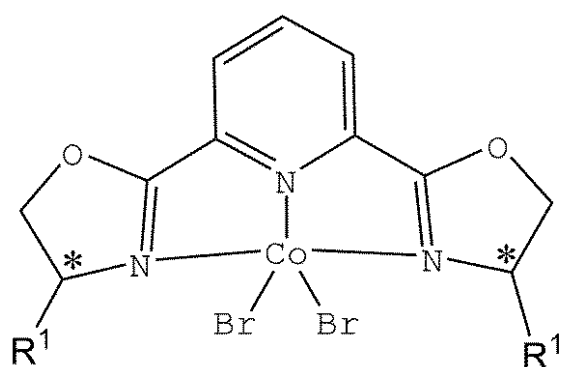
10

(式中、 R^1 は、イソプロピル基またはtert-ブチル基を表す。*が付された炭素原子は、不斉炭素原子を表す。)

で示される不斉コバルト錯体。

[1 8] 式 (1 ') :

【化 9】



(1')

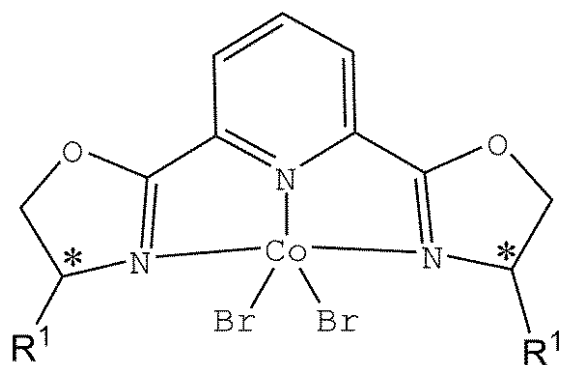
20

(式中、 R^1 は、イソプロピル基またはtert-ブチル基を表す。*が付された炭素原子は、不斉炭素原子を表す)

で示される不斉コバルト錯体とヒドリド還元剤とを反応させて得られるヒドリド錯体。

[1 9] 式 (1 ') :

【化 1 0】



(1')

40

(式中、 R^1 は、イソプロピル基またはtert-ブチル基を表す。*が付された炭素原子は、不斉炭素原子を表す)

で示される不斉コバルト錯体とアルキルリチウムとを反応させて得られるアルキル錯体。

【発明の効果】

【 0 0 0 6】

本発明によれば、上記式 (3) で示される光学活性な化合物を効率よく製造することが

50

できる。また、得られた式(3)で示される光学活性な化合物と酸とを反応させ、次いで水と反応させれば上記式(5)で示される光学活性な化合物を効率よく製造することができる。さらに、得られた式(5)で示される光学活性な化合物の一つである光学活性な1, 1, 3 - トリメチル - 4 - アミノインダンを経由して光学分割または酸による優先晶析させることにより光学純度の高い1, 1, 3 - トリメチル - 4 - アミノインダンを効率よく製造することができ、得られた光学純度の高い1, 1, 3 - トリメチル - 4 - アミノインダンと上記式(6)で示される化合物とを反応させれば上記式(7)で示される光学活性な化合物を効率よく製造することができる。かかる式(7)で示される光学活性な化合物は、植物病害防除効力を有することが知られている(国際公開第2011/162397号参照)。

10

【発明を実施するための形態】

【0007】

以下、本発明について詳細に説明する。

【0008】

本明細書における「C_X-C_Y」との表記は、炭素原子数がX乃至Yであることを意味する。例えば「C₁-C₄」との表記は、炭素原子数が1乃至4であることを意味する。

【0009】

本明細書においてC₁-C₁₀アルキル基としては、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、およびデシル基などが挙げられる。

20

これらC₁-C₁₀アルキル基が有していてもよい置換基としては、例えば、フェニル基、ナフチル基、4-メチルフェニル基、および4-メトキシフェニル基等の、1つ以上のC₁-C₁₀アルキル基またはC₁-C₁₀アルコキシ基を有していてもよいC₆-C₁₀アリール基；メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブチルオキシ基、tert-ブトキシ基、およびトリフルオロメトキシ基等の、1つ以上のフッ素原子を有していてもよいC₁-C₁₀アルコキシ基；ベンジルオキシ基、4-メチルベンジルオキシ基、および4-メトキシベンジルオキシ基等の、1つ以上のC₁-C₁₀アルキル基またはC₁-C₁₀アルコキシ基を有していてもよいC₆-C₁₀アリール基を有するC₁-C₁₀アルコキシ基；3-フェノキシベンジルオキシ基等の、1つ以上のC₆-C₁₀アリールオキシ基を有するC₆-C₁₀アリール基を有するC₁-C₁₀アルコキシ基；フェノキシ基、2-メチルフェノキシ基、4-メチルフェノキシ基、および4-メトキシフェノキシ基等の、1つ以上のC₁-C₁₀アルキル基またはC₁-C₁₀アルコキシ基を有していてもよいC₆-C₁₀アリールオキシ基；3-フェノキシフェノキシ基等の、1つ以上のC₆-C₁₀のアリールオキシ基を有するC₆-C₁₀アリールオキシ基；アセチル基、プロピオニル基、ベンジルカルボニル基、4-メチルベンジルカルボニル基、4-メトキシベンジルカルボニル基、ベンゾイル基、2-メチルベンゾイル基、4-メチルベンゾイル基、および4-メトキシベンゾイル基等の、1つ以上のC₁-C₁₀アルキル基またはC₁-C₁₀アルコキシ基を有していてもよいC₆-C₁₀のアリール基を有していてもよいC₂-C₁₀アシル基；カルボキシ基；並びにフッ素原子が挙げられる。

30

40

1つ以上の置換基を有するC₁-C₁₀アルキル基としては、例えば、フルオロメチル基、トリフルオロメチル基、メトキシメチル基、エトキシメチル基、メトキシエチル基、ベンジル基、4-フルオロベンジル基、4-メチルベンジル基、フェノキシメチル基、2-オキシプロピル基、2-オキシブチル基、フェナシル基、および2-カルボキシエチル基が挙げられる。

【0010】

本明細書においてC₃-C₁₀シクロアルキル基としては、シクロプロピル基、2, 2-ジメチルシクロプロピル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、およびメンチル基などが挙げられる。

50

これら C 3 - C 1 0 シクロアルキル基が有していてもよい置換基としては、例えば、フェニル基、ナフチル基、4 - メチルフェニル基、および 4 - メトキシフェニル基等の、1 つ以上の C 1 - C 1 0 アルキル基または C 1 - C 1 0 アルコキシ基を有していてもよい C 6 - C 1 0 アリール基；メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、sec - ブチルオキシ基、tert - ブトキシ基、およびトリフルオロメトキシ基等の、1 つ以上のフッ素原子を有していてもよい C 1 - C 1 0 アルコキシ基；ベンジルオキシ基、4 - メチルベンジルオキシ基、4 - メトキシベンジルオキシ基等の、1 つ以上の C 1 - C 1 0 アルキル基または C 1 - C 1 0 アルコキシ基を有していてもよい C 6 - C 1 0 アリール基を有する C 1 - C 1 0 アルコキシ基；3 - フェノキシベンジルオキシ基等の、1 つ以上の C 6 - C 1 0 アリールオキシ基を有する C 6 - C 1 0 アリール基を有する C 1 - C 1 0 アルコキシ基；フェノキシ基、2 - メチルフェノキシ基、4 - メチルフェノキシ基、および 4 - メトキシフェノキシ基等の、1 つ以上の C 1 - C 1 0 アルキル基または C 1 - C 1 0 アルコキシ基を有していてもよい C 6 - C 1 0 アリールオキシ基；3 - フェノキシフェノキシ基等の、1 つ以上の C 6 - C 1 0 のアリールオキシ基を有する C 6 - C 1 0 アリールオキシ基；アセチル基、プロピオニル基、ベンジルカルボニル基、4 - メチルベンジルカルボニル基、4 - メトキシベンジルカルボニル基、ベンゾイル基、2 - メチルベンゾイル基、4 - メチルベンゾイル基、および 4 - メトキシベンゾイル基等の、1 つ以上の C 1 - C 1 0 アルキル基または C 1 - C 1 0 アルコキシ基を有していてもよい C 6 - C 1 0 のアリール基を有していてもよい C 2 - C 1 0 アシル基；カルボキシ基；並びにフッ素原子が挙げられる。

10

置換基を有する C 3 - C 1 0 シクロアルキル基としては、例えば、フルオロシクロプロピル基、4 - トリフルオロシクロヘキシル基、4 - メトキシシクロペンチル基、および 4 - フェニルシクロヘキシル基が挙げられる。

20

【0011】

本明細書において C 6 - C 1 0 アリール基としては、例えば、フェニル基およびナフチル基が挙げられる。

これら C 6 - C 1 0 アリール基が有していてもよい置換基としては、例えば、メチル基、フルオロメチル基、トリフルオロメチル基、メトキシメチル基、エトキシメチル基、およびメトキシエチル基等の、1 つ以上の C 1 - C 1 0 アルコキシ基またはフッ素原子を有していてもよい C 1 - C 1 0 アルキル基；メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブチルオキシ基、sec - ブチルオキシ基、tert - ブチルオキシ基、ペンチルオキシ基、フルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基、メトキシメトキシ基、エトキシメトキシ基、およびメトキシエトキシ基等の、1 つ以上の C 1 - C 1 0 アルコキシ基またはフッ素原子を有していてもよい C 1 - 1 0 アルコキシ基；シクロペンチルオキシ基などの C 3 - C 1 0 シクロアルキルオキシ基；並びに、フッ素原子、塩素原子等のハロゲン原子が挙げられる。

30

1 つ以上の置換基を有する C 6 - C 1 0 アリール基としては、例えば、2 - メチルフェニル基、4 - メチルフェニル基、4 - クロロフェニル基および 4 - メトキシフェニル基が挙げられる。

【0012】

40

本明細書において、1 つ以上の置換基を有していてもよい C 1 - C 1 0 アルコキシ基とは、ヒドロキシ基 (- OH) を構成する水素原子が、上述した 1 つ以上の置換基を有していてもよい C 1 - C 1 0 アルキル基に置き換わった基であり、例えば、メトキシ基、エトキシ基、n - プロポキシ基、n - ブトキシ基、sec - ブトキシ基、ペンチルオキシ基、デシルオキシ基、フルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基、メトキシメトキシ基、エトキシメトキシ基、ベンジルオキシ基、4 - フルオロベンジルオキシ基、4 - メチルベンジルオキシ基、フェノキシメトキシ基、2 - オキソプロポキシ基、および 2 - オキソブトキシ基が挙げられる。

【0013】

本明細書において、1 つ以上の置換基を有していてもよい C 1 - C 1 0 アルキルチオ基

50

とは、スルファニル基（ $-SH$ ）を構成する水素原子が、上述した1つ以上の置換基を有していてもよい $C1 - C10$ アルキル基に置き換わった基であり、例えば、メチルチオ基、エチルチオ基、 n -プロピルチオ基、 n -ブチルチオ基、 sec -ブチルチオ基、ペンチルチオ基、チデシルチオ基、フルオロメチルチオ基、トリフルオロメチルチオ基、メトキシメチルチオ基、エトキシメチルチオ基、ベンジルチオ基、4-フルオロベンジルチオ基、4-メチルベンジルチオ基、フェノキシメチルチオ基、2-オキシプロピルチオ基、および2-オキシブチルチオ基が挙げられる。

【0014】

本明細書において、1つ以上の置換基を有していてもよい $C2 - C11$ アルコキシカルボニル基とは、ホルミル基（ $-CHO$ ）を構成する水素原子が、上述した1つ以上の置換基を有していてもよい $C1 - C10$ アルコキシ基に置き換わった基であり、例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、 n -プロポキシカルボニル基、 n -ブトキシカルボニル基、 sec -ブトキシカルボニル基、 $tert$ -ブトキシカルボニル基、ペンチルオキシカルボニル基、デシルオキシカルボニル基、フルオロメトキシカルボニル基、トリフルオロメトキシカルボニル基、メトキシメトキシカルボニル基、エトキシメトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、4-フルオロベンジルオキシカルボニル基、4-メチルベンジルオキシカルボニル基、フェノキシメトキシカルボニル基、2-オキシプロポキシカルボニル基、および2-オキシブトキシカルボニル基が挙げられる。

10

【0015】

本明細書において、1つ以上の置換基を有していてもよい $C2 - C11$ アルキルカルボニル基とは、ホルミル基（ $-CHO$ ）を構成する水素原子が上述した置換基を有していてもよい $C1 - C10$ アルキル基に置き換わった基であり、例えば、アセチル基、エチルカルボニル基、プロピルカルボニル基、ブチルカルボニル基、 sec -ブチルカルボニル基、 $tert$ -ブチルカルボニル基、ペンチルカルボニル基、デシルカルボニル基、フルオロメチルカルボニル基、トリフルオロメチルカルボニル基、メトキシメチルカルボニル基、エトキシメチルカルボニル基、ベンジルカルボニル基、4-フルオロベンジルカルボニル基、4-メチルベンジルカルボニル基、フェノキシメチルカルボニル基、2-オキシプロピルカルボニル基、および2-オキシブチルカルボニル基が挙げられる。

20

【0016】

本明細書において、モノもしくはジアルキル化されたアミノ基とは、アミノ基（ $-NH_2$ ）を構成する二つの水素原子のうち少なくとも一つが上述した $C1 - C10$ アルキル基に置き換わった基であり、例えば、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、エチルアミノ基およびジエチルアミノ基が挙げられる。

30

【0017】

本明細書において、 $C1 - C10$ アルキルスルホニル基とは、スルホ基（ $-SO_2OH$ ）を構成する OH が上述した $C1 - C10$ アルキル基に置き換わった基であり、例えば、メチルスルホニル基およびエチルスルホニル基が挙げられる。

【0018】

本明細書において、 $C6 - C10$ アリールスルホニル基とは、スルホ基（ $-SO_2OH$ ）を構成する OH が上述した $C6 - C10$ アリール基に置き換わった基であり、例えば、フェニルスルホニル基および4-メチルフェニルスルホニル基が挙げられる。

40

【0019】

本明細書においてハロスルホニル基とは、スルホ基（ $-SO_2OH$ ）を構成する OH がハロゲン原子に置き換わった基であり、例えば、フルオロスルホニル基およびクロロスルホニル基が挙げられる。

【0020】

ハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子である。

【0021】

次に、不斉コバルト錯体の存在下、上記式（2）で示される化合物（本明細書中、以下、「化合物（2）」と記載することがある）と水素とを反応させる、上記式（3）で示さ

50

れる光学活性な化合物（本明細書中、以下、「光学活性化合物（３）」と記載することがある）の製造方法について説明する。

【００２２】

本発明で用いられる不斉コバルト錯体としては、光学活性な配位子がコバルト金属またはコバルトイオンに配位している錯体であればよく、例えば、J. Amer. Chem. Soc., 2012年、134巻、4561-4564ページに記載の不斉コバルト錯体や上記式（１）で示される錯体（本明細書中、以下、「錯体（１）」と記載することがある）を用いることができるが、錯体（１）と還元剤とを反応させて得られる錯体（本明細書中、以下、「１価のコバルト錯体（１）」と記載することがある）を用いることが好ましい。

【００２３】

上記式（１）において R^2 と R^3 とが互いに結合して、それらが結合する炭素原子とともに形成する環としては、例えば、シクロペンタン環、シクロヘキサン環およびシクロヘプタン環等のシクロアルカン環が挙げられる。これらの環は、前述した１つ以上の置換基を有していてもよい $C1-C10$ アルキル基、または $C1-C10$ アルキル基が有していてもよい置換基で置換されていてもよい。

【００２４】

上記式（１）において、

R^1 としては、１つ以上の置換基を有していてもよい $C1-C10$ アルキル基が好ましく、１つ以上の置換基を有していてもよい $C1-C4$ アルキル基がより好ましい。

R^2 および R^3 としては、それぞれ独立して水素原子、または $C1-C4$ アルキル基が好ましい。

R^4 としては、 $C1-C4$ アルコキシ基、またはハロゲン原子が好ましい。

n は２または３であることが好ましく、３であることがより好ましい。

X としては、塩素原子または臭素原子が好ましい。

R^1 、 R^2 、 R^3 および X として、これらを組み合わせることが好ましい。

【００２５】

錯体（１）としては、ジクロロ[2, 6-ビス[4-(S)-イソプロピル-2-オキサゾリル]ピリジン]コバルト、ジクロロ[2, 6-ビス[4-(R)-イソプロピル-2-オキサゾリル]ピリジン]コバルト、ジプロモ[2, 6-ビス[4-(S)-イソプロピル-2-オキサゾリル]ピリジン]コバルト、ジプロモ[2, 6-ビス[4-(R)-イソプロピル-2-オキサゾリル]ピリジン]コバルト、ジヨード[2, 6-ビス[4-(S)-イソプロピル-2-オキサゾリル]ピリジン]コバルト、ジヨード[2, 6-ビス[4-(R)-イソプロピル-2-オキサゾリル]ピリジン]コバルト、ジクロロ[2, 6-ビス[4-(S)-tert-ブチル-2-オキサゾリル]ピリジン]コバルト、ジクロロ[2, 6-ビス[4-(R)-tert-ブチル-2-オキサゾリル]ピリジン]コバルト、ジプロモ[2, 6-ビス[4-(S)-tert-ブチル-2-オキサゾリル]ピリジン]コバルト、ジプロモ[2, 6-ビス[4-(R)-tert-ブチル-2-オキサゾリル]ピリジン]コバルト、ジヨード[2, 6-ビス[4-(S)-tert-ブチル-2-オキサゾリル]ピリジン]コバルト、ジヨード[2, 6-ビス[4-(R)-tert-ブチル-2-オキサゾリル]ピリジン]コバルト、ジクロロ[2, 6-ビス[4-(S)-エチル-2-オキサゾリル]ピリジン]コバルト、ジクロロ[2, 6-ビス[4-(R)-エチル-2-オキサゾリル]ピリジン]コバルト、ジプロモ[2, 6-ビス[4-(S)-エチル-2-オキサゾリル]ピリジン]コバルト、ジプロモ[2, 6-ビス[4-(R)-エチル-2-オキサゾリル]ピリジン]コバルト、ジヨード[2, 6-ビス[4-(S)-エチル-2-オキサゾリル]ピリジン]コバルト、ジヨード[2, 6-ビス[4-(R)-エチル-2-オキサゾリル]ピリジン]コバルト、ジクロロ[2, 6-ビス[4-(S)-メチル-2-オキサゾリル]ピリジン]コバルト、ジクロロ[2, 6-ビス[4-(R)-メチル-2-オキサゾリル]ピリジン]コバルト、ジプロモ[2, 6-ビス[4-(S)-メチル-2-オキサゾリル]ピリジン]コバルト、ジプロモ[2, 6-ビス[4-(R)-メチル-2-オキサゾリル]ピリジン]コバルト

[illegible]

モ[2 , 6 - ビス[4 - (R) - t e r t - ブチル - 2 - オキサゾリル] - 4 - トリフル
 オロメチルピリジン] コバルト、ジヨード[2 , 6 - ビス[4 - (S) - t e r t - ブチ
 ル - 2 - オキサゾリル] - 4 - ニトロピリジン] コバルト、ジヨード[2 , 6 - ビス[4
 - (R) - t e r t - ブチル - 2 - オキサゾリル] - 4 - トリフルオロメチルピリジン]
 コバルト、ジクロロ[2 , 6 - ビス[4 - (S) - イソプロピル - 2 - オキサゾリル] -
 4 - ヒドロキシピリジン] コバルト、ジクロロ[2 , 6 - ビス[4 - (R) - イソプロピ
 ル - 2 - オキサゾリル] - 4 - メチルピリジン] コバルト、ジブロモ[2 , 6 - ビス[4
 - (S) - イソプロピル - 2 - オキサゾリル] - 4 - フェニルメチルピリジン] コバルト
 、ジブロモ[2 , 6 - ビス[4 - (R) - イソプロピル - 2 - オキサゾリル] - 4 - メト
 キシピリジン] コバルト、ジヨード[2 , 6 - ビス[4 - (S) - イソプロピル - 2 - オ
 キサゾリル] - 4 - カルボメトキシピリジン] コバルト、ジヨード[2 , 6 - ビス[4 -
 (R) - イソプロピル - 2 - オキサゾリル] - 4 - アセチルメチルピリジン] コバルト、
 ジクロロ[2 , 6 - ビス[4 - (S) - t e r t - ブチル - 2 - オキサゾリル] - 4 - ジメ
 チルアミノピリジン] コバルト、ジクロロ[2 , 6 - ビス[4 - (R) - t e r t - ブチ
 ル - 2 - オキサゾリル] - 4 - メチルスルホニルピリジン] コバルト、ジブロモ[2 , 6
 - ビス[4 - (S) - t e r t - ブチル - 2 - オキサゾリル] - 4 - ヒドロキシピリジン
] コバルト、ジブロモ[2 , 6 - ビス[4 - (R) - t e r t - ブチル - 2 - オキサゾリ
 ル] - 4 - ブロモピリジン] コバルト、ジヨード[2 , 6 - ビス[4 - (S) - t e r t
 - ブチル - 2 - オキサゾリル] - 2 - クロロピリジン] コバルト、ジヨード[2 , 6 - ビ
 ス[4 - (R) - t e r t - ブチル - 2 - オキサゾリル] - 2 - フルオロピリジン] コバ
 ルト、ジクロロ[2 , 6 - ビス[4 - (S) - t e r t - ブチル - 5 , 5 - ジメチル - 2
 - オキサゾリル] ピリジン] コバルト、ジクロロ[2 , 6 - ビス[4 - (R) - t e r t
 - ブチル - 5 , 5 - ジメチル - 2 - オキサゾリル] ピリジン] コバルト、ジブロモ[2 ,
 6 - ビス[4 - (S) - t e r t - ブチル - 5 , 5 - ジフェニル - 2 - オキサゾリル] ピ
 リジン] コバルト、ジブロモ[2 , 6 - ビス[4 - (R) - t e r t - ブチル - 5 , 5 -
 ジフェニル - 2 - オキサゾリル] ピリジン] コバルト等が挙げられる。

10

20

【 0 0 2 6 】

錯体 (1) は、例えば、Angew. Chem. Int. Ed., 第 5 5 巻, 第 1 0 8 3 9 頁 (2 0 1
 6) 補足資料の実験項等に記載された方法に準じて、前駆体である光学活性なビスオキサ
 ザリニルピリジン誘導体と、二価のハロゲン化コバルトとを溶媒中で混合することで合成
 することができる。

30

前駆体である光学活性なビスオキサザリニルピリジン誘導体は、たとえば、Tetrahedr
 on Letters, 第 4 5 巻, 第 8 9 8 8 頁 (2 0 0 4) のScheme 1 等に記載された方法に準
 じて製造することができる。即ち、2 , 6 - ジカルボキシピリジン誘導体を塩化チオニル
 と反応させて対応するカルボン酸クロライドとし、これと光学活性なアミノアルコールと
 を反応させてジアミドとした後、塩化チオニルと反応させてヒドロキシ基を塩素化し、次
 いでNaOH/メタノール中でオキサゾリン環への閉環反応を行うことにより、光学活性
 なビスオキサザリニルピリジン誘導体を製造することができる。

【 0 0 2 7 】

錯体 (1) のうち、上記式 (1 ') で示される不斉コバルト錯体 (本明細書中、以下、「
 錯体 (1 ') 」と記載することがある) が好ましい。上記式 (1 ') において、¹Rはt e r
 t - ブチル基であることが好ましい。S 体の錯体 (1 ') を還元した 1 価のコバルト錯体を
 用いて本発明の不斉水素化反応を行えば、通常、R 体の比率が高い光学活性化合物 (3)
 が得られる。上記式 (7) で示される光学活性な化合物は、R 体の方が植物病害防除効力
 は高いことが知られており (国際公開第 2 0 1 1 / 1 6 2 3 9 7 号参照)、その中間体と
 して用いるための光学活性な化合物 (3) を得る観点から、錯体 (1 ') は S 体であるこ
 とが好ましい。以下、錯体 (1 ') と還元剤とを反応させて得られる錯体を 1 価のコバルト錯
 体 (1 ') と記載することがある。

40

【 0 0 2 8 】

本明細書中で、式 (3)、式 (4)、式 (5)、および式 (7) で示される化合物につ

50

いて「光学活性化合物」または「光学活性な化合物」と呼称する場合には、特に断らない限り、後述するそのR体もしくはS体のいずれかがエナンチオリッチに含まれているR体とS体の混合物の形態、またはそのR体もしくはS体のいずれかそのものを意味する。

【0029】

上記Tetrahedron Letters, 第45巻, 第8988頁(2004)のScheme 1(Rはイソプロピル基またはtert-ブチル基である)記載の方法で光学活性なビスオキサゾリニルピリジン配位子を得て、次いで、Angew. Chem. Int. Ed., 第55巻, 第10839頁(2016)補足資料の実験項に準じ、二価の塩化コバルトに代えて臭化コバルトと前記配位子とを混合することにより錯体(1')が得られる。

【0030】

錯体(1)と反応させる還元剤としては、ヒドリド還元剤、アルキルリチウム化合物、グリニャー試薬が挙げられる。好ましくはヒドリド還元剤である。

ヒドリド還元剤としては、錯体(1)の二価のコバルト原子を還元して一価のコバルト原子を有するヒドリド錯体を生成させ得る還元剤であればよく、例えば、トリエチル水素化ホウ素リチウム、トリエチル水素化ホウ素ナトリウム、トリエチル水素化ホウ素カリウム、トリメチル水素化ホウ素リチウム、トリメチル水素化ホウ素ナトリウム、トリプロピル水素化ホウ素リチウム、トリプロピル水素化ホウ素ナトリウム、トリブチル水素化ホウ素リチウム、およびトリブチル水素化ホウ素ナトリウム等のトリアルキル水素化ホウ素アルカリ金属塩が挙げられる。

ヒドリド還元剤の使用量は、錯体(1)1モルに対して、通常2モルから20モル、好ましくは4モルから10モルの範囲である。

反応は、不活性ガス雰囲気下で、ヒドリド還元剤に対して不活性な溶媒中で、錯体(1)とヒドリド還元剤とを混合することにより実施される。また、化合物(2)の存在下で実施してもよい。

かかる溶媒としては、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、メチルテトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、およびメチルtert-ブチルエーテル等のエーテル溶媒；n-ヘキサン、n-ヘプタン、およびシクロヘキサン等の脂肪族炭化水素溶媒；トルエン、キシレン、およびクロロベンゼン等の芳香族炭化水素溶媒；ならびに、ジクロロメタン、およびジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素溶媒が挙げられ、エーテル溶媒が好ましい。

溶媒の使用量は、錯体(1)の1重量部に対し、通常2重量部から100重量部の範囲である。

反応温度は、通常-70 から100 の範囲である。

反応時間は、通常10分から4時間の範囲である。

反応終了後、得られたヒドリド錯体は、単離してもよいが、通常は、単離することなく化合物(2)と水素との反応に用いられる。

【0031】

アルキルリチウム化合物としては、錯体(1)の二価のコバルト原子を還元して一価のコバルト原子を有するアルキル錯体を生成させ得る還元剤であればよく、例えば、メチルリチウム、エチルリチウム、n-プロピルリチウム、およびn-ブチルリチウム等が挙げられる。

アルキルリチウム化合物の使用量は、錯体(1)1モルに対して、通常2モルから20モル、好ましくは3モルから10モルの範囲である。

反応は、不活性ガス雰囲気下で、アルキルリチウム化合物に対して不活性な溶媒中で、錯体(1)とアルキルリチウム化合物とを混合することにより実施される。また、化合物(2)の存在下で実施してもよい。

かかる溶媒としては、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、メチルテトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、およびメチルtert-ブチルエーテル等のエーテル溶媒；n-ヘキサン、n-ヘプタン、およびシクロヘキサン等の脂肪族炭化水素溶媒；トルエン、キシレン、およびクロロベンゼン等の芳香族炭化水素溶媒；ならびに、ジクロ

10

20

30

40

50

ロメタン、およびジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素溶媒が挙げられ、エーテル溶媒が好ましい。

溶媒の使用量は、錯体(1)の1重量部に対し、通常2重量部から100重量部の範囲である。

反応温度は、通常-70 から100 の範囲である。

反応時間は、通常10分から4時間の範囲である。

反応終了後、得られたアルキル錯体は、単離してもよいが、通常は、単離することなく化合物(2)と水素との反応に用いられる。

【0032】

グリニャー試薬としては、錯体(1)の二価のコバルト原子を還元して一価のコバルト原子を有するアルキル錯体を生成させ得る還元剤であればよく、例えば、メチルマグネシウムブロマイド、エチルマグネシウムブロマイド、n-プロピルマグネシウムブロマイド、およびn-ブチルマグネシウムブロマイド等が挙げられる。

グリニャー試薬の使用量は、錯体(1)1モルに対して、通常2モルから20モル、好ましくは3モルから10モルの範囲である。

反応は、不活性ガス雰囲気下で、グリニャー試薬に対して不活性な溶媒中で、錯体(1)とグリニャー試薬とを混合することにより実施される。また、化合物(2)の存在下で実施してもよい。

かかる溶媒としては、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、メチルテトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、およびメチルtert-ブチルエーテル等のエーテル溶媒；n-ヘキサン、n-ヘプタン、およびシクロヘキサン等の脂肪族炭化水素溶媒；トルエン、キシレン、およびクロロベンゼン等の芳香族炭化水素溶媒；ならびに、ジクロロメタン、およびジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素溶媒が挙げられ、エーテル溶媒が好ましい。

溶媒の使用量は、錯体(1)の1重量部に対し、通常2重量部から100重量部の範囲である。

反応温度は、通常-70 から100 の範囲である。

反応時間は、通常10分から4時間の範囲である。

反応終了後、得られたアルキル錯体は、単離してもよいが、通常は、単離することなく化合物(2)と水素との反応に用いられる。

【0033】

化合物(2)は、例えば、J. Chem. Soc. (C), 1966年, 514頁に記載された方法に準じて合成することができる。また、市販品を用いることもできる。

【0034】

化合物(2)としては、例えば、1-アセチル-1,2-ジヒドロ-2,2,4-トリメチル-1-キノリン、1-アセチル-1,2-ジヒドロ-2,2,4-トリメチル-6-フルオロ-1-キノリン、1-アセチル-1,2-ジヒドロ-2,2,4-トリメチル-6-エトキシ-1-キノリン、1-アセチル-2,2-ジメチル-4-エチル-1-キノリン、1-アセチル-1,2-ジヒドロ-2,2-ジメチル-4-プロピル-1-キノリン、1-アセチル-1,2-ジヒドロ-2,2-ジメチル-4-ブチル-1-キノリン、1-アセチル-1,2-ジヒドロ-2,2-ジエチル-4-メチル-1-キノリン、1-アセチル-1,2-ジヒドロ-2,2-ジプロピル-4-メチル-1-キノリン、1-エチルカルボニル-1,2-ジヒドロ-2,2,4-トリメチル-1-キノリン、1-エチルカルボニル-1,2-ジヒドロ-2,2-ジメチル-4-エチル-1-キノリン、1-エチルカルボニル-1,2-ジヒドロ-2,2-ジメチル-4-プロピル-1-キノリン、1-エチルカルボニル-1,2-ジヒドロ-2,2-ジメチル-4-ブチル-1-キノリン、1-エチルカルボニル-1,2-ジヒドロ-2,2-ジエチル-4-メチル-1-キノリン、1-エチルカルボニル-1,2-ジヒドロ-2,2-ジプロピル-4-メチル-1-キノリン、1-アセチル-1,2-ジヒドロ-2,2,4,7-テトラメチル-1-キノリン、および1-アセチル-1,2-ジヒドロ-2,2,4,6,7-ペンタメ

チル - 1 - キノリンが挙げられる。

【 0 0 3 5 】

不斉コバルト錯体の存在下における化合物 (2) と水素との反応 (本明細書中、以下、「不斉水素化反応」と記載することもある) は、通常、溶媒の存在下を実施される。

かかる溶媒としては、例えば、ジエチルエーテル、メチル *tert* - ブチルエーテル、テトラヒドロフラン、1, 4 - ジオキサンおよびメチルテトラヒドロフラン等のエーテル溶媒；クロロホルムおよびクロロベンゼン等のハロゲン化炭化水素溶媒；トルエン、およびキシレン等の芳香族溶媒；並びに、アセトニトリルおよびプロピオニトリル等のニトリル溶媒が挙げられる。好ましくは、エーテル溶媒であり、特に好ましくは、テトラヒドロフランまたは1, 4 - ジオキサンである。

10

溶媒の使用量は特に制限されず、容積効率等を考慮すると、実用的には、化合物 (2) 1 重量部に対して、1 0 0 重量部以下である。

【 0 0 3 6 】

不斉コバルト錯体として1価のコバルト錯体 (1) を用いる場合、本発明の不斉水素化反応は、さらに、2 価のハロゲン化コバルト塩、またはトリアルキルアミンの存在下を実施されることがより好ましい。

かかる2 価のハロゲン化コバルト塩としては、例えば、 CoCl_2 、 CoBr_2 および CoI_2 が挙げられる。好ましくは、 CoBr_2 である。

2 価のハロゲン化コバルト塩の使用量は、通常、ヒドリド錯体 (1) 1 モルに対して、2 モル以下である。

20

かかるトリアルキルアミンとしては、例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン及びトリブチルアミンが挙げられる。好ましくは、トリエチルアミンである。

トリエチルアミンの使用量は、通常、化合物 (2) 1 モルに対して、0 . 5 モル倍以上から3 モル倍以下である。

【 0 0 3 7 】

本発明の不斉水素化反応は、通常、不斉コバルト触媒および化合物 (2) を含む混合物を水素雰囲気下で攪拌することにより実施される。反応時の圧力は常圧であっても、加圧してもよい。

水素の使用量は、化合物 (2) 1 モルに対して、通常1 モルから1 0 モルの範囲である。

30

反応温度は、通常 - 4 0 から1 0 0 の範囲であり、好ましくは - 2 0 から8 0 の範囲である。

【 0 0 3 8 】

不斉コバルト錯体として1 価のコバルト錯体 (1) を用いる場合、化合物 (2) を溶媒に溶解した溶液に、別途調整された1 価のコバルト錯体 (1) および必要に応じて2 価のハロゲン化コバルト塩またはトリアルキルアミンを加え、そこに水素を供給することにより不斉水素化反応を実施してもよく、溶媒存在下で1 価のコバルト錯体 (1) を調製して得られた混合物に、必要に応じて2 価のハロゲン化コバルト塩またはトリアルキルアミンを加え、次いで化合物 (2) を加え、そこに水素を供給することにより不斉水素化反応を実施してもよく、あるいは錯体 (1)、化合物 (2)、溶媒および必要に応じて2 価のハロゲン化コバルト塩またはトリアルキルアミンを含む混合物にヒドリド還元剤、アルキルリチウム化合物またはグリニャー試薬を加えて錯体 (1) を還元し、そこに水素を供給することにより不斉水素化反応を実施してもよい。

40

【 0 0 3 9 】

反応の進行度合いは、例えばガスクロマトグラフィー、高速液体クロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、核磁気共鳴スペクトル分析、および赤外吸収スペクトル分析等の分析手段により確認することができる。

【 0 0 4 0 】

光学活性化合物 (3) としては、例えば、1 - アセチル - 2, 2, 4 - トリメチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン、1 - アセチル - 2, 2, 4 - トリメチル - 6 - フ

50

ルオロ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン、1 - アセチル - 2, 2, 4 - トリメチル - 6 - エトキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン、1 - アセチル - 2, 2 - ジメチル - 4 - エチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン、1 - アセチル - 2, 2 - ジメチル - 4 - プロピル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン、1 - アセチル - 2, 2 - ジメチル - 4 - ブチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン、1 - アセチル - 2, 2 - ジエチル - 4 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン、1 - アセチル - 2, 2 - ジプロピル - 4 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン、1 - エチルカルボニル - 2, 2, 4 - トリメチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン、1 - エチルカルボニル - 2, 2 - ジメチル - 4 - エチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン、1 - エチルカルボニル - 2, 2 - ジメチル - 4 - プロピル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン、1 - エチルカルボニル - 2, 2 - ジメチル - 4 - ブチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン、1 - エチルカルボニル - 2, 2 - ジエチル - 4 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン、1 - エチルカルボニル - 2, 2 - ジプロピル - 4 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン、1 - アセチル - 2, 2, 4, 7 - テトラメチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン、および 1 - アセチル - 2, 2, 4, 6, 7 - ペンタメチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリンが挙げられる。

10

【0041】

得られる反応混合物には、通常、光学活性化合物 (3) が含まれており、反応終了後、濃縮処理、洗浄処理、または晶析処理等することにより、光学活性化合物 (3) を分離し、取り出すことができる。次に説明する光学活性化合物 (3) と酸との反応に供する場合、通常、上記反応混合物を濃縮処理し、そのまま供する。

20

【0042】

次に、光学活性化合物 (3) と酸とを反応させて上記式 (4) で示される光学活性な化合物 (本明細書中、以下、「光学活性化合物 (4)」) と記載することもある) を得て、次いで光学活性化合物 (4) と水とを反応させて上記式 (5) で示される光学活性な化合物 (本明細書中、以下、「光学活性化合物 (5)」) と記載することもある) を得る工程について説明する。以下、光学活性化合物 (3) と酸との反応を異性化反応と、光学活性化合物 (4) と水との反応を加水分解反応と、それぞれ記載することがある。

【0043】

異性化反応は、例えば、J. Chem. Soc. (C), 1966年, 514頁または特開平7 - 215921号公報等に記載された方法に準じて実施できる。

30

酸としては、硫酸が好ましい。硫酸濃度は、通常90重量%から98重量%の範囲であり、収率の点で92重量%から97重量%の範囲であることが好ましい。

光学活性化合物 (3) と酸との反応は、有機溶媒の非存在下で実施され、反応温度は、通常20 から80 の範囲である。

酸の使用量は、光学活性化合物 (3) の1重量部に対して、通常1重量部から10重量部の範囲である。

得られる光学活性化合物 (4) としては、例えば、N - アセチル - 1, 1, 3 - トリメチル - 4 - アミノインダン、N - アセチル - 7 - フルオロ - 1, 1, 3 - トリメチル - 4 - アミノインダン、N - アセチル - 7 - エトキシ - 1, 1, 3 - トリメチル - 4 - アミノインダン、N - アセチル - 1, 1 - ジメチル - 3 - エチル - 4 - アミノインダン、N - アセチル - 1, 1 - ジメチル - 3 - プロピル - 4 - アミノインダン、N - アセチル - 1, 1 - ジメチル - 3 - ブチル - 4 - アミノインダン、N - アセチル - 1, 1 - ジプロピル - 3 - メチル - 4 - アミノインダン、N - エチルカルボニル - 1, 1, 3 - トリメチル - 4 - アミノインダン、N - エチルカルボニル - 1, 1 - ジメチル - 3 - エチル - 4 - アミノインダン、N - エチルカルボニル - 1, 1 - ジメチル - 3 - プロピル - 4 - アミノインダン、N - エチルカルボニル - 1, 1 - ジメチル - 3 - ブチル - 4 - アミノインダン、N - エチルカルボニル - 1, 1 - ジエチル - 3 - メチル - 4 - アミノインダン、N - エチルカルボニル - 1, 1 - ジプロピル - 3 - メチル - 4 - アミノインダン、N - アセチル - 1, 1, 3, 6 - テトラメチル - 4 - アミノインダン、および N - アセチル - 1, 1, 3, 6,

40

50

7 - ペンタメチル - 4 - アミノインダンが挙げられる。

【0044】

異性化反応終了後、得られた反応混合物から光学活性化合物(4)を取り出してもよいが、通常、得られた反応混合物に水を加えることにより加水分解反応を行う。

加水分解反応の反応温度は、通常50 から110 の範囲である。

水の使用量は、光学活性化合物(4)1重量部に対して、通常1重量部から10重量部の範囲である。

得られる光学活性化合物(5)としては、例えば、1, 1, 3 - トリメチル - 4 - アミノインダン、7 - フルオロ - 1, 1, 3 - トリメチル - 4 - アミノインダン、7 - エトキシ - 1, 1, 3 - トリメチル - 4 - アミノインダン、1, 1 - ジメチル - 3 - エチル - 4 - アミノインダン、1, 1 - ジメチル - 3 - プロピル - 4 - アミノインダン、1, 1 - ジメチル - 3 - ブチル - 4 - アミノインダン、1, 1 - ジプロピル - 3 - メチル - 4 - アミノインダン、1, 1 - ジエチル - 3 - メチル - 4 - アミノインダン、1, 1, 3, 6 - テトラメチル - 4 - アミノインダン、および1, 1, 3, 6, 7 - ペンタメチル - 4 - アミノインダンが挙げられる。

得られた反応混合物をアルカリで中和し、トルエン等の水と混和しない有機溶媒を用いて抽出することにより、光学活性化合物(5)を含む溶液が得られる。光学活性化合物(5)のエナンチオマー比(R体/S体またはS体/R体)は、通常60/40から90/10の範囲である。

【0045】

次に、上記で得られる光学活性化合物(5)のうち、光学活性な1, 1, 3 - トリメチル - 4 - アミノインダン(式(5)におけるR⁶、R⁷およびR⁸がメチル基であり、そしてR⁹、R¹⁰およびR¹¹が水素原子である化合物)を溶媒に溶解させた後、光学活性な酒石酸を用いて光学分割する(本明細書中、以下、「光学分割」と記載することもある)工程について説明する。

【0046】

1, 1, 3 - トリメチル - 4 - アミノインダンの光学分割については、国際公開2015/118793号公報に記載されており、本発明の光学分割もこの国際公報の記載に準じて行うことができる。この国際公開公報には、光学純度が0% e.e. から25% e.e. (即ち、エナンチオマー比(R体/S体またはS体/R体)が50/50から62.5/37.5)の範囲である1, 1, 3 - トリメチル - 4 - アミノインダンが光学分割に供されることが記載されている。本発明では、これまでに説明した不斉水素化反応、異性化反応および加水分解反応を経て得られる光学純度の高い1, 1, 3 - トリメチル - 4 - アミノインダンを光学分割に供することにより、さらに光学純度の高い1, 1, 3 - トリメチル - 4 - アミノインダンが、より効率よく得られる。本発明の光学分割に供される1, 1, 3 - トリメチル - 4 - アミノインダンの光学純度は、通常40% e.e. から80% e.e. (例えば、66% e.e. 以上)(即ち、エナンチオマー比(R体/S体またはS体/R体)が70/30から90/10)の範囲である。上記式(7)で示される光学活性な化合物は、R体の方が植物病害防除効力が高いことが知られており(国際公開第2011/162397号参照)、その中間体として用いる観点から1, 1, 3 - トリメチル - 4 - アミノインダンはR体の比率が高いことが好ましい。即ち、本発明の光学分割に供される1, 1, 3 - トリメチル - 4 - アミノインダンは、エナンチオマー比がR体/S体で70/30以上であることが好ましく、70/30から90/10の範囲であることがより好ましい。

【0047】

R体の比率が高い1, 1, 3 - トリメチル - 4 - アミノインダンを光学分割してR体の比率を向上させるためには光学活性な酒石酸としてD - 酒石酸が用いられ、S体の比率が高い1, 1, 3 - トリメチル - 4 - アミノインダンを光学分割してS体の比率を向上させるためには光学活性な酒石酸としてL - 酒石酸が用いられる。

光学活性な酒石酸は、通常、市販されているものが使用できる。

光学活性な酒石酸の使用量は、光学活性な 1, 1, 3 - トリメチル - 4 - アミノインダン 1 モル (R 体と S 体との合計) に対して、通常 0.7 モルから 1.3 モル、好ましくは 0.8 から 1.2 モルの範囲である。

【0048】

溶媒としては、メタノール、エタノール、2 - プロパノール等のアルコール溶媒；テトラヒドロフラン等のエーテル溶媒；アセトニトリル等のニトリル溶媒；酢酸エチル等のエステル溶媒；トルエン、キシレン、エチルベンゼン等の芳香族炭化水素溶媒；モノクロロベンゼン等のハロゲン化芳香族炭化水素溶媒；ヘプタン、ヘキサン等の脂肪族炭化水素溶媒；シクロペンタン、シクロヘキサン等の脂環式炭化水素溶媒；および水が挙げられる。2 種以上の溶媒を混合して用いてもよい。アルコール溶媒もしくは水、またはそれらの混合溶媒が好ましい。

10

溶媒の使用量は、光学活性な 1, 1, 3 - トリメチル - 4 - アミノインダン 1 重量部に対して、通常 0.5 重量部から 10 重量部の範囲である。

【0049】

本発明の光学分割は、好ましくは、光学活性な 1, 1, 3 - トリメチル - 4 - アミノインダンと光学活性な酒石酸と溶媒とを混合することにより実施される。

混合温度は、通常 20 から 70 の範囲である。

混合順序は特に限定されず、光学活性な 1, 1, 3 - トリメチル - 4 - アミノインダンと光学活性な酒石酸と溶媒とを一度に混合してもよいし、光学活性な酒石酸と溶媒との混合物に光学活性な 1, 1, 3 - トリメチル - 4 - アミノインダンを加えてもよいし、光学活性な 1, 1, 3 - トリメチル - 4 - アミノインダンに光学活性な酒石酸と溶媒との混合物を加えてもよいし、光学活性な 1, 1, 3 - トリメチル - 4 - アミノインダンと溶媒との混合物に光学活性な酒石酸を加えてもよい。

20

アルコール溶媒と水との混合溶媒を用いる場合、光学活性な 1, 1, 3 - トリメチル - 4 - アミノインダンと光学活性な酒石酸とメタノールと水とを一度に混合してもよいし、光学活性な酒石酸とアルコール溶媒と水との混合物に光学活性な 1, 1, 3 - トリメチル - 4 - アミノインダンを加えてもよいし、光学活性な 1, 1, 3 - トリメチル - 4 - アミノインダンに光学活性な酒石酸とアルコール溶媒と水との混合物を加えてもよいし、光学活性な酒石酸とアルコール溶媒と光学活性な 1, 1, 3 - トリメチル - 4 - アミノインダンとの混合物に水を加えてもよいし、光学活性な 1, 1, 3 - トリメチル - 4 - アミノインダンとアルコール溶媒と水との混合物に光学活性な酒石酸を加えてもよい。

30

これらの混合順序において、後から加える物は、一度に全量を加えてもよいし、数回に分割 (例えば、滴下) して加えてもよいし、連続的に加えていてもよい。光学活性な 1, 1, 3 - トリメチル - 4 - アミノインダンと溶媒との混合物に光学活性な酒石酸を加える場合、光学活性な酒石酸は連続的に加えていくことが好ましい。

【0050】

通常、混合が終了した時点では、得られる混合物は溶液であり、これを冷却することにより、光学活性な 1, 1, 3 - トリメチル - 4 - アミノインダンと光学活性な酒石酸塩とを含む結晶を析出させる。アルコール溶媒を用いた場合、通常、析出する結晶は溶媒和物である。

40

【0051】

冷却後の温度は、上記した混合温度よりも低い温度であり、-20 から 30 の範囲が好ましく、-10 から 20 の範囲がより好ましい。

冷却速度は、通常 1 / 時間から 10 / 時間の範囲であり、かかる冷却速度で混合物を冷却することにより、高い光学純度の 1, 1, 3 - トリメチル - 4 - アミノインダンと光学活性な酒石酸とを含む結晶が析出させることができる。冷却速度は、好ましくは 1 / 時間から 8 / 時間の範囲であり、より好ましくは 3 / 時間から 6 / 時間の範囲である。

【0052】

得られた混合物を濾過処理することにより、光学活性な 1, 1, 3 - トリメチル - 4 -

50

アミノインダンと光学活性な酒石酸とを含む結晶が得られる。R 体の比率が高い 1, 1, 3 - トリメチル - 4 - アミノインダンと D - 酒石酸とメタノールとを混合して光学分割する場合、濾過処理により、(R) - 1, 1, 3 - トリメチル - 4 - アミノインダンの D - 酒石酸塩のメタノール溶媒和物を含む結晶と、(S) - 1, 1, 3 - トリメチル - 4 - アミノインダンおよびその D - 酒石酸塩を含む溶液とに分離することができる。

【0053】

得られた結晶は、光学分割に用いた溶媒またはそれ以外の光学分割に用いることができる溶媒として上述した溶媒で洗浄してもよく、必要に応じて乾燥させてもよい。

こうして得られた結晶とアルカリ金属水酸化物の水溶液とを混合することにより、光学活性な 1, 1, 3 - トリメチル - 4 - アミノインダンと、光学活性な酒石酸のアルカリ金属塩とに分解できる。

10

アルカリ金属水酸化物としては、水酸化ナトリウムおよび水酸化カリウムが挙げられる。

アルカリ金属水酸化物の使用量は、光学分割に用いた光学活性な酒石酸 1 モルに対して、アルカリ金属換算で、通常 1 モルから 3 モルの範囲である。

【0054】

混合温度は、通常 10 から 80 の範囲である。

アルカリ金属水酸化物の水溶液の混合は、有機溶媒の存在下を実施されてもよい。有機溶媒としては、例えば、トルエン、キシレン、およびエチルベンゼン等の芳香族炭化水素溶媒；モノクロロベンゼン等のハロゲン化芳香族炭化水素溶媒；ヘプタンおよびヘキサン等の脂肪族炭化水素溶媒；シクロペンタンおよびシクロヘキサン等の脂環式炭化水素溶媒；ジエチルエーテルおよび tert - ブチルメチルエーテル等のエーテル溶媒；および、酢酸エチル等のエステル溶媒が挙げられる。

20

有機溶媒の使用量は、光学活性な 1, 1, 3 - トリメチル - 4 - アミノインダンと光学活性な酒石酸塩とを含む結晶 1 重量部に対して通常 10 重量部以下である。

【0055】

混合順序は、光学活性な 1, 1, 3 - トリメチル - 4 - アミノインダンと、光学活性な酒石酸塩とを含む結晶と、アルカリ金属水酸化物の水溶液と、必要に応じて有機溶媒とを一度に混合してもよいし、前記結晶と有機溶媒との混合物にアルカリ金属水酸化物の水溶液を加えてもよいし、アルカリ金属水酸化物の水溶液と有機溶媒との混合物に前記結晶を加えてもよい。なかでも、アルカリ金属水酸化物と有機溶媒との混合物に前記結晶を加えることが好ましい。

30

【0056】

混合終了後、得られた混合物から水層を除去し、得られた有機層から必要に応じて有機溶媒を留去することにより、光学活性な 1, 1, 3 - トリメチル - 4 - アミノインダンを取り出すことができる。得られる 1, 1, 3 - トリメチル - 4 - アミノインダンの光学活性は、光学分割に供した 1, 1, 3 - トリメチル - 4 - アミノインダンの光学活性よりも高い。

【0057】

次に、酸による優先晶析による方法について説明する。

本発明の優先晶析は、溶媒の存在下、光学活性な 1, 1, 3 - トリメチル - 4 - アミノインダンとアキラルな酸とを混合してそれらの酸塩を析出させる第 1 工程、および、第 1 工程で得られた酸塩と塩基とを混合して光学活性な 1, 1, 3 - トリメチル - 4 - アミノインダンを得る第 2 工程を含む。

40

まず、光学活性な 1, 1, 3 - トリメチル - 4 - アミノインダンを含む溶液と酸とを混合して酸塩を析出させる第 1 工程について説明する。

【0058】

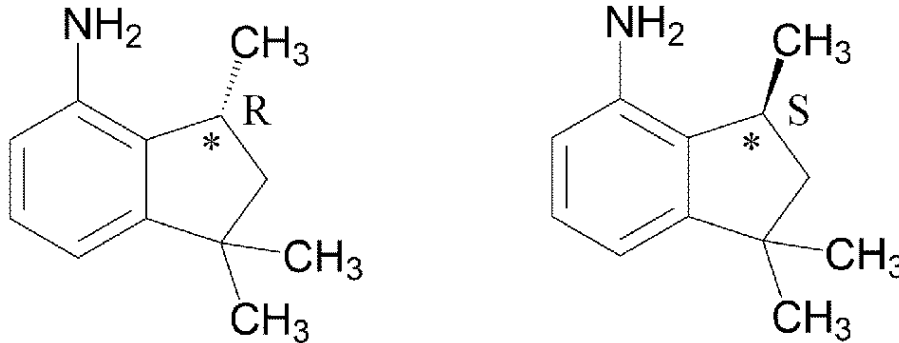
第 1 工程に供する光学活性な 1, 1, 3 - トリメチル - 4 - アミノインダンは、光学純度が 40 % e . e . 以上（例えば、66 % e . e . 以上）であると、第 2 工程で得られる光学活性な 1, 1, 3 - トリメチル - 4 - アミノインダンの光学純度が高くなりやすい（通常 89 % e . e . 以上、例えば、91 % e . e . 以上、92 % e . e . 以上、96 % e

50

．e．以上、97％e．e．以上、99％e．e．以上になる）ことから好ましい。上記特許文献1記載の植物病害予防効果を有する化合物の合成中間体として有用であるという点で、光学活性な1,1,3-トリメチル-4-アミノインダンはR体を多く含むことが好ましい。第1工程に供する光学活性な1,1,3-トリメチル-4-アミノインダンがR体を多く含むと、通常、第2工程で得られる光学活性な1,1,3-トリメチル-4-アミノインダンはR体を多く含む。

【0059】

1,1,3-トリメチル-4-アミノインダンのR体およびS体のそれぞれの構造式を下記に示す。



10

20

【0060】

光学活性な1,1,3-トリメチル-4-アミノインダンの製造方法として、2,2,4-トリメチル-1-キノリンを光学活性なアシル化剤でアシル化した後、水素化して、光学活性な2,2,4-トリメチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン誘導体を得、さらに硫酸を用いて異性化した後、加水分解する製造方法が挙げられる（例えば、特開平7-215921号公報参照）。また、2,2,4-トリメチル-1-キノリン誘導体を不斉水素化することにより、前記の光学活性な2,2,4-トリメチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン誘導体が得られることも知られており（例えば、国際公開第2015/141564号参照）、次いでこれを硫酸で異性化した後、加水分解することにより光学活性な1,1,3-トリメチル-4-アミノインダンを得ることもできる。本発明の第一工程では、これらの方法により得られる光学活性な1,1,3-トリメチル-4-アミノインダンを供することができる。

30

【0061】

酸としては、アキラルな酸であってよく、光学活性な1,1,3-トリメチル-4-アミノインダンに含まれるうち、量の多い光学活性体の光学活性体塩を優先して析出させ得る酸であればよい。

かかる塩を形成するためには、酸解離定数（ pK_a ）が2.8未満である酸が、通常、用いられる。

ここで、酸解離定数とは、酸から水素イオンが放出される酸解離反応を考えた場合の酸の電離平衡の平衡定数（ K_a ）、またはその負の常用対数である解離定数（ pK_a ）によって表される、酸の強さを示す1つの指標である。平衡定数 K_a 値が大きいほど、あるいは解離定数 pK_a 値が小さいほど、その酸は強い酸であることを意味する。

40

本発明における酸解離定数（ pK_a ）として、Chemical Abstracts Serviceが提供するデータベースであるSciFinderに計算値（Advanced Chemistry Development (ACD/Labs) Software V11.02を用いて算出された値）が収録されている場合は、その値を採用する。かかる値は、例えば、化学情報協会のホームページ（<https://www.jaici.or.jp/SCIFINDER/>）から検索可能である。計算値がSciFinderに収録されていない酸についてはChemical Bookのホームページ（<https://www.chemicalbook.com/>）に掲載されているデータを採用し、かかるホームページにも掲載されていない酸についてはApplied Catalysis A: General 492 (2015) 252-261に記載されている値を採用し、更にかかる雑

50

誌にも掲載されていない場合は、Advanced Chemistry Development (ACD/Labs) Software V11.02を用いて計算した値を採用する。

【 0 0 6 2 】

酸解離定数 (pK_a) が 2 . 8 未満である酸としては、硫酸、硫酸水素塩、スルファミン酸、有機スルホン酸、ハロゲン化水素酸、リン酸、有機リン酸類、硝酸、テトラフルオロホウ酸およびカルボン酸が挙げられ、これらの酸からなる群から選ばれる 1 以上の酸を用いることが好ましい。

硫酸水素塩としては、硫酸水素ナトリウム、硫酸水素リチウム、および硫酸水素カリウム等の硫酸水素アルカリ金属塩が挙げられる。

有機スルホン酸としては、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、 p -トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、およびタウリン等が挙げられる。

ハロゲン化水素酸としては、塩酸、臭化水素酸、およびヨウ化水素酸が挙げられる。

有機リン酸類としては、リン酸二水素フェニル、リン酸二水素エチル、フェニルホスホン酸、およびメチルホスホン酸等が挙げられる。

カルボン酸としては、シュウ酸、トリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸、ジクロロ酢酸、モノクロロ酢酸、モノプロモ酢酸、2-ニトロ安息香酸、およびペンタフルオロフェニルカルボン酸等が挙げられる。

これらの中でも、硫酸、硫酸水素塩、スルファミン酸、有機スルホン酸、ハロゲン化水素酸、リン酸、有機リン酸類、硝酸、テトラフルオロホウ酸、およびカルボン酸からなる群から選ばれる 1 以上の酸を用いることがより好ましい。硫酸、硫酸水素ナトリウム、硫酸水素カリウム、スルファミン酸、メタンスルホン酸、 p -トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、塩酸、臭化水素酸、リン酸、フェニルリン酸、リン酸二水素フェニル、硝酸、テトラフルオロホウ酸、シュウ酸、トリフルオロ酢酸、トリクロロ酢酸、2-ニトロ安息香酸、クロロ酢酸、およびプロモ酢酸からなる群から選ばれる 1 以上の酸を用いることが、さらに好ましい。硫酸、硫酸水素ナトリウム、硫酸水素カリウム、スルファミン酸、メタンスルホン酸、 p -トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、塩酸、臭化水素酸、リン酸、フェニルリン酸、リン酸二水素フェニル、硝酸、テトラフルオロホウ酸、シュウ酸、トリフルオロ酢酸、トリクロロ酢酸、および 2-ニトロ安息香酸からなる群から選ばれる 1 以上の酸を用いることが、さらにより好ましい。

酸の使用量は、光学活性な 1, 1, 3-トリメチル-4-アミノインダンの 1 モルに対して、硫酸以外の酸の場合は、通常 0 . 7 モルから 1 . 5 モル、好ましくは 0 . 7 モルから 1 . 0 モルの範囲であり、硫酸の場合は、通常 0 . 3 5 モルから 0 . 5 モル、好ましくは 0 . 3 5 モルから 0 . 4 5 モルの範囲である。

【 0 0 6 3 】

溶媒としては、メタノール、エタノール、および 2-プロパノール等のアルコール溶媒；水；テトラヒドロフラン等のエーテル溶媒；アセトニトリル等のニトリル溶媒；酢酸エチル等のエステル溶媒；トルエン、キシレン、およびエチルベンゼン等の芳香族炭化水素溶媒；モノクロロベンゼン等のハロゲン化芳香族炭化水素溶媒；ヘプタン、およびヘキサン等の脂肪族炭化水素溶媒；および、シクロペンタン、およびシクロヘキサン等の脂環式炭化水素溶媒が挙げられ、アルコール溶媒、芳香族炭化水素溶媒、水が好ましい。これらの 2 つ以上の溶媒を混合して用いてもよい。

溶媒の使用量は、1, 1, 3-トリメチル-4-アミノインダン 1 重量部に対して、通常 0 . 5 重量部から 2 0 重量部、好ましくは、1 . 0 重量部から 1 0 重量部の範囲である。

【 0 0 6 4 】

混合温度は、通常 2 0 から 1 0 0 の範囲である。

混合順序は、1, 1, 3-トリメチル-4-アミノインダンと酸と溶媒とを、一度に混合してもよいし、酸と溶媒とを混合した後、得られる混合物に、1, 1, 3-トリメチル-4-アミノインダンを加えてもよい。1, 1, 3-トリメチル-4-アミノインダンに、酸と溶媒との混合物を加えてもよい。また、1, 1, 3-トリメチル-4-アミノインダンと溶媒とを混合した後、得られる混合物に、酸、または酸と溶媒との混合物を加えて

10

20

30

40

50

もよい。好ましくは、1, 1, 3 - トリメチル - 4 - アミノインダンと溶媒とを混合した後、得られる混合物に、酸、または酸と溶媒との混合物を加える方法が好ましい。また、混合後、冷却しても結晶が析出しない場合は、溶媒を一部留去することで結晶を析出させてもよい。

【0065】

混合は、一括して行ってもよいが、連続して加えてもよいし、分割（例えば、滴下）して行ってもよい。1, 1, 3 - トリメチル - 4 - アミノインダンと溶媒との混合物に、酸を加える場合、酸は、一括して加えてもよいし、連続して加えてもよいが、分割して加えることが好ましい。

【0066】

光学活性な1, 1, 3 - トリメチル - 4 - アミノインダンの溶液と酸とを混合するだけで光学活性な1, 1, 3 - トリメチル - 4 - アミノインダンの酸塩が析出することもあるが、通常、得られた混合物を冷却することにより、光学活性な1, 1, 3 - トリメチル - 4 - アミノインダンの酸塩を析出させることができる。濾過等の固液分離処理により、混合物から析出した塩を分離することにより、光学活性な1, 1, 3 - トリメチル - 4 - アミノインダンの当該酸塩と、残りの1, 1, 3 - トリメチル - 4 - アミノインダン及びその酸塩を含む溶液とに分離することができる。冷却しても光学活性な1, 1, 3 - トリメチル - 4 - アミノインダンの酸塩が析出しない場合は、溶媒を一部留去することで塩を析出させてもよい。

【0067】

冷却後の温度は、上記した混合温度よりも低い温度であり、-20 から30 の範囲が好ましく、-10 から20 の範囲がより好ましい。

冷却速度は、特に制限されないが、通常1 / 時間から100 / 時間程度の範囲である。

【0068】

第1工程で取り出された光学活性な1, 1, 3 - トリメチル - 4 - アミノインダンの酸塩は、そのまま次の第2工程に供してもよいが、前記の溶媒から選択される少なくとも1種の溶媒で洗浄した後に供してもよい。また、必要に応じて乾燥させてから第2工程に供してもよい。

【0069】

次に、第1工程で得られた酸塩と塩基とを混合して光学活性な1, 1, 3 - トリメチル - 4 - アミノインダンを得る第2工程について説明する。

【0070】

塩基としては、光学活性な1, 1, 3 - トリメチル - 4 - アミノインダンの酸塩を分解できる塩基強度を持つ塩基であれば、特に限定せず用いることができる。

塩基としては、無機塩基および有機塩基を挙げられる。

無機塩基としては、アルカリ金属水酸化物、アルカリ土類金属水酸化物、炭酸アルカリ金属、炭酸アルカリ土類金属、およびリン酸アルカリ金属等が挙げられる。

アルカリ金属水酸化物としては、水酸化ナトリウムおよび水酸化カリウムが挙げられる。

アルカリ土類金属水酸化物としては、水酸化カルシウムおよび水酸化マグネシウムが挙げられる。

炭酸アルカリ金属としては、炭酸カリウムおよび炭酸ナトリウムが挙げられる。

炭酸アルカリ土類金属としては、炭酸カルシウムおよび炭酸マグネシウムが挙げられる。

リン酸アルカリ金属としては、リン酸三ナトリウムおよびリン酸三カリウムが挙げられる。

好ましくは、アルカリ金属水酸化物である。

有機塩基としては、第3級アミン、第2級アミン、および第1級アミンが挙げられる。

第3級アミンとしては、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、およびトリブチルアミン等が挙げられる。

第2級アミンとしては、ジエチルアミン、ジプロピルアミン、およびジブチルアミン等

10

20

30

40

50

が挙げられる。

第 1 級アミンとしては、ブチルアミンおよびベンジルアミン等が挙げられる。

好ましくは、第 3 級アミンである。

塩基の量は、第 1 工程で用いた酸 1 モルに対して、塩基換算で、通常 0.5 モルから 3 モルの範囲である。混合温度は、通常 10 から 80 の範囲である。

【0071】

第 1 工程で得られた塩と塩基との混合は、有機溶媒および/または水の存在下に実施されてもよい。有機溶媒としては、トルエン、キシレンおよびエチルベンゼン等の芳香族炭化水素溶媒；モノクロロベンゼン等のハロゲン化芳香族炭化水素溶媒；ヘプタンおよびヘキサン等の脂肪族炭化水素溶媒；シクロペンタンおよびシクロヘキサン等の脂環式炭化水素溶媒；ジエチルエーテルおよび tert - ブチルメチルエーテル等のエーテル溶媒；および、酢酸エチル等のエステル溶媒；およびこれらの 2 つ以上の混合溶媒が挙げられるが、これらに限定されるものではない。有機溶媒および/または水の使用量は、塩 1 重量部に対して、合計で通常 10 重量部以下である。

【0072】

混合順序は、光学活性な 1, 1, 3 - トリメチル - 4 - アミノインダンの酸塩と、必要に応じて水溶液にした塩基と、必要に応じて有機溶媒とを一度に混合してもよいし、酸塩及び必要に応じて有機溶媒との混合物と、必要に応じて水溶液にした塩基とを混合してもよい。また、必要に応じて水溶液にした塩基、及び必要に応じて有機溶媒との混合物に、酸塩を加えてもよい。特に、有機溶媒と必要に応じて水溶液にした塩基との混合物に酸塩を加えることが好ましい。

【0073】

混合終了後、混合物は通常、有機層と水層とに分離しており、それを分液処理して有機層を得、必要に応じて有機溶媒を留去することにより、光学活性な 1, 1, 3 - トリメチル - 4 - アミノインダンを取り出すことができる。前述のとおり、こうして得られる光学活性な 1, 1, 3 - トリメチル - 4 - アミノインダンの光学純度は、通常、第 1 工程に供した光学活性な 1, 1, 3 - トリメチル - 4 - アミノインダンの光学純度よりも高い。

また、光学活性な 1, 1, 3 - トリメチル - 4 - アミノインダンを後述するアミド化反応 D に用いる場合は、酸塩のまま式 (1 - 3) で示される化合物との反応に供することにより、まずは酸塩が反応系中の塩基により中和されて光学活性な 1, 1, 3 - トリメチル - 4 - アミノインダンを与え、これと式 (1 - 3) で示される化合物とが反応することにより、本発明の第 2 工程とアミド化反応 D とを連続的に行うことができる。

【0074】

最後に、上記の不斉水素化反応、異性化反応および加水分解反応、ならびに必要に応じて光学分割（または優先晶析）を経て得られた光学活性な 1, 1, 3 - トリメチル - 4 - アミノインダンと上記式 (6) で示される化合物（本明細書中、以下、「化合物 (6)」と記載することもある）とを反応させて上記式 (7) で示される光学活性な化合物（本明細書中、以下、「光学活性化合物 (7)」と記載することもある）を得る工程について説明する。以下、光学活性な 1, 1, 3 - トリメチル - 4 - アミノインダンと化合物 (6) との反応を「アミド化反応」と記載することがある。

【0075】

上記式 (6) における $R^{1,2}$ は、水素原子又はメチル基が好ましく、水素原子がより好ましい。

$R^{1,3}$ は、メチル基、モノフルオロメチル基、ジフルオロメチル基又はトリフルオロメチル基が好ましく、ジフルオロメチル基がより好ましい。

$R^{1,4}$ は、塩素原子、エトキシ基およびヒドロキシ基が好ましく、塩素原子がより好ましい。

化合物 (6) としては、1 - メチル - 3 - ジフルオロメチルピラゾール - 4 - カルボン酸エチル、1 - メチル - 3 - ジフルオロメチルピラゾール - 4 - カルボン酸、および 1 - メチル - 3 - ジフルオロメチルピラゾール - 4 - カルボン酸クロライド等が挙げられる。

【 0 0 7 6 】

得られる光学活性化合物 (7) としては、(R) - (-) - N - (1 , 1 , 3 - トリメチルインダン - 4 - イル) - 1 - メチル - 3 - ジフルオロメチルピラゾール - 4 - カルボン酸アミド等が挙げられる。

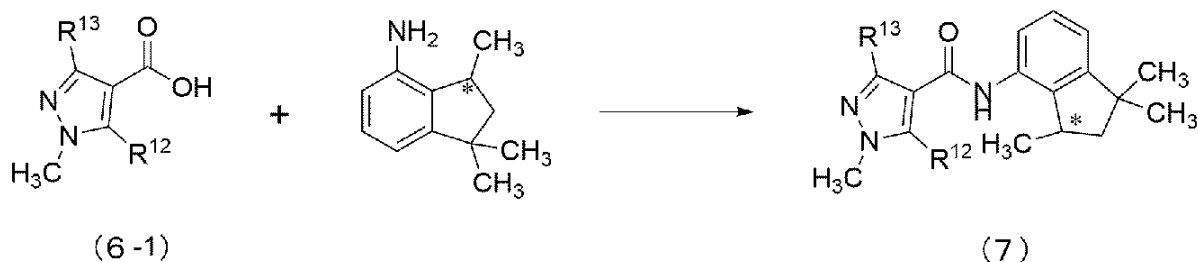
【 0 0 7 7 】

アミド化反応は、光学活性な 1 , 1 , 3 - トリメチル - 4 - アミノインダンと化合物 (6) とが反応する条件で実施すればよいが、以下のアミド化反応 A、B、C 又は D であることが好ましい。

【 0 0 7 8 】

< アミド化反応 A >

アミド化反応 A は、光学活性な 1 , 1 , 3 - トリメチル - 4 - アミノインダンと、上記式 (6) における R^{14} がヒドロキシ基である化合物 (本明細書中、以下、「化合物 (6 - 1) 」と記載することがある) とを、脱水縮合剤の存在下に反応させて光学活性化合物 (7) を得る反応である。



(式中、 R^{12} および R^{13} は前記と同じ意味を表す。)

【 0 0 7 9 】

脱水縮合剤としては、1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩、および 1 , 3 - ジシクロヘキシルカルボジイミド等のカルボジイミド化合物、および、(ベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシ) トリス (ジメチルアミノ) ホスホニウムヘキサフルオロホスフェートが挙げられる。

脱水縮合剤の使用量は、化合物 (6 - 1) の 1 モルに対して、通常 1 モルから 5 モルの範囲である。

光学活性な 1 , 1 , 3 - トリメチル - 4 - アミノインダンの使用量は、化合物 (6 - 1) の 1 モルに対して、通常 0 . 5 モルから 3 モルの範囲である。

【 0 0 8 0 】

光学活性な 1 , 1 , 3 - トリメチル - 4 - アミノインダンと化合物 (6 - 1) との反応は、通常、反応に不活性な溶媒の存在下で行われる。かかる溶媒としては、テトラヒドロフラン、ジオキサン、エチレングリコールジメチルエーテル、および *tert* - ブチルメチルエーテル等のエーテル溶媒；ヘキサン、ヘプタン、オクタン等の脂肪族炭化水素溶媒；トルエン、キシレン、およびエチルベンゼン等の芳香族炭化水素溶媒；クロロベンゼン等のハロゲン化炭化水素溶媒；酢酸ブチル、および酢酸エチル等のエステル溶媒；アセトニトリル等のニトリル溶媒；N , N - ジメチルホルムアミド等の酸アミド溶媒；ジメチルスルホキシド等のスルホキシド溶媒、および、ピリジン等の含窒素芳香族化合物溶媒；並びに、これらの 2 つ以上の混合溶液が挙げられる。溶媒の使用量は、化合物 (6 - 1) の 1 重量部に対して、通常 1 重量部から 20 重量部の範囲である。反応温度は、通常 - 20 から 150 の範囲であり、反応時間は通常 1 時間から 24 時間の範囲である。

【 0 0 8 1 】

反応終了後、得られた反応混合物と、水；炭酸水素ナトリウム水溶液、炭酸ナトリウム水溶液、塩化アンモニウム水溶液、水酸化ナトリウム水溶液、または水酸化カリウム水溶液等の塩基の水溶液；または、塩酸、硫酸、リン酸、または酢酸等の酸の水溶液とを混合し、固体を析出させ、得られた混合物を濾過することにより、光学活性化合物 (7) を取り出すことができる。固体が析出しない場合は、得られた混合物を有機溶媒で抽出し、有

機層を分離、乾燥、および濃縮する等の後処理操作を行うことにより、光学活性化合物（７）を取り出すことができる。有機層は、水：炭酸水素ナトリウム水溶液等のアルカリ金属炭酸水素塩の水溶液：炭酸ナトリウム水溶液等のアルカリ金属炭酸塩の水溶液：塩化アンモニウム水溶液：水酸化ナトリウム水溶液および水酸化カリウム水溶液等のアルカリ金属水酸化物の水溶液：または、塩酸、硫酸、リン酸および酢酸等の酸の水溶液で洗浄してもよい。有機層の洗浄は、通常０ から ７０ 、好ましくは ２０ から ６０ の範囲で行われる。取り出した光学活性化合物（７）は、カラムクロマトグラフィー、および再結晶等によりさらに精製することもできる。

【 ０ ０ ８ ２ 】

< アミド化反応 B >

アミド化反応 B は、光学活性な １，１，３ - トリメチル - ４ - アミノインダンと化合物（６ - １）とを、ルイス酸の存在下に反応させて光学活性化合物（７）を得る工程である。

【 ０ ０ ８ ３ 】

ルイス酸としては、四塩化チタン、四塩化ジルコニウム、および塩化アルミニウム等の金属塩化物：チタニウムエトキシド、チタニウムプロポキシド、ジルコニウムエトキシド、ジルコニウムプロポキシド、アルミニウムエトキシド、アルミニウムプロポキシド、アンチモンエトキシド、およびアンチモンプロポキシド等の金属アルコキシド化合物：テトラキス（ジメチルアミノ）チタン、ジクロロビス（ジメチルアミノ）チタン、およびテトラキス（ジエチルアミノ）チタン等の金属アミド化合物：ホウ酸、３，５ - ビス（トリフルオロメチル）フェニルボロン酸、２，４ - ビス（トリフルオロメチル）フェニルボロン酸、およびペンタフルオロフェニルボロン酸等のホウ素化合物：トリフェニルメチルテトラキス（ペンタフルオロフェニル）ボレート、トリフェニルメチルテトラキス（３，５ - ビストリフルオロメチルフェニル）ボレート、および N，N - ジメチルアニリニウムテトラキス（ペンタフルオロフェニル）ボレート等のボレート化合物が挙げられる。

ルイス酸の使用量は、化合物（６ - １）の １モルに対して、通常 ０．００１モルから ３モルの範囲である。

光学活性な １，１，３ - トリメチル - ４ - アミノインダンの使用量は、化合物（６ - １）１モルに対して、通常 ０．５モルから ３モルの範囲である。

【 ０ ０ ８ ４ 】

光学活性な １，１，３ - トリメチル - ４ - アミノインダンと化合物（６ - １）との反応は、通常、反応に不活性な溶媒の存在下で行われる。かかる溶媒としては、アミド化反応 A に用いることのできる溶媒として上述した溶媒が挙げられる。溶媒の使用量は、化合物（６ - １）の １重量部に対して、通常 １重量部から ２０重量部の範囲である。反応温度は、通常 - ２０ から １５０ の範囲であり、反応時間は通常 １時間から １２０時間の範囲であり、副生する水を除去しながら反応を行うことが好ましい。

反応終了後、アミド化反応 A と同様の処理を行うことで光学活性化合物（７）を取り出すことができる。

【 ０ ０ ８ ５ 】

< アミド化反応 C >

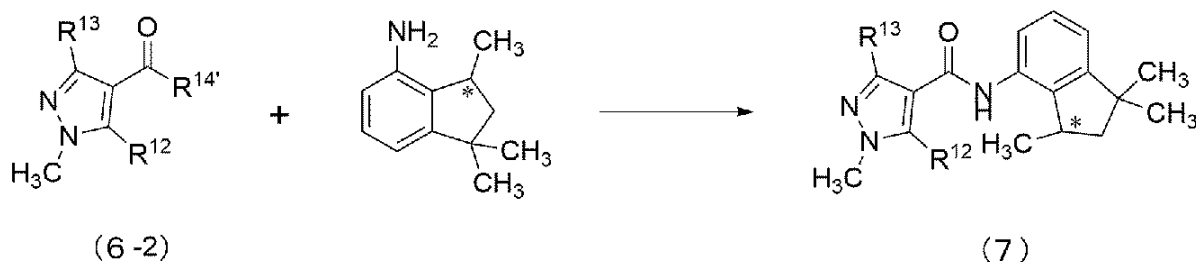
アミド化反応 C は、光学活性な １，１，３ - トリメチル - ４ - アミノインダンと、上記式（６）における R¹⁴ が １つ以上のハロゲン原子で置換されていてもよい C₁ - C₁₀ アルコキシ基である化合物（本明細書中、以下、「化合物（６ - ２）」と記載することがある）とを、ルイス酸またはルイス塩基の存在下に反応させて光学活性化合物（７）を得る工程である。

10

20

30

40



(式中、 R^{12} および R^{13} は前記と同じ意味を表し、 R^{14} は、1つ以上のハロゲン原子で置換されていてもよいC1 - C10アルコキシ基を表す。)

【0086】

ルイス酸としては、四塩化チタン、四塩化ジルコニウム、および塩化アルミニウム等の金属塩化物、およびチタニウムエトキシド、チタニウムプロポキシド、ジルコニウムエトキシド、ジルコニウムプロポキシド、アルミニウムエトキシド、アルミニウムプロポキシド、アンチモンエトキシドおよびアンチモンプロポキシド等の金属アルコキシド化合物が挙げられる。

ルイス酸の使用量は、化合物(6-2)の1モルに対して、通常0.01モルから3モルの範囲である。

光学活性な1,1,3-トリメチル-4-アミノインダンの使用量は、化合物(6-2)1モルに対して、通常0.5モルから3モルの範囲である。

【0087】

ルイス塩基としては、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウムtert-ブトキシド、カリウムメトキシド、カリウムエトキシドおよびカリウムtert-ブトキシド等の金属アルコキシド化合物：水素化ナトリウム等の金属水素化物：リチウムジイソプロピルアミドおよびtert-ブチルリチウム等のリチウム化合物：ナトリウムヘキサメチルジシラザンおよびカリウムヘキサメチルジシラザン等のケイ素化合物：トリメチルアルミニウム、トリエチルアルミニウムおよびトリイソブチルアルミニウム等のアルミニウム化合物が挙げられる。

ルイス塩基の使用量は、化合物(6-2)の1モルに対して、通常0.01モルから3モルの範囲である。

光学活性な1,1,3-トリメチル-4-アミノインダンの使用量は、化合物(6-2)1モルに対して、通常0.5モルから3モルの範囲である。

【0088】

光学活性な1,1,3-トリメチル-4-アミノインダンと化合物(6-2)との反応は、通常、反応に不活性な溶媒の存在下で行われる。かかる溶媒としては、アミド化反応Aに用いることのできる溶媒として上述した溶媒が挙げられる。溶媒の使用量は、化合物(6-2)の1重量部に対して、通常1重量部から20重量部の範囲である。反応温度は、通常-20 から150 の範囲であり、反応時間は通常1時間から110時間の範囲であり、副生するアルコールを除去しながら反応を行うことが好ましい。

反応終了後、アミド化反応Aと同様の処理を行うことで光学活性化合物(7)を取り出すことができる。

【0089】

<アミド化反応D>

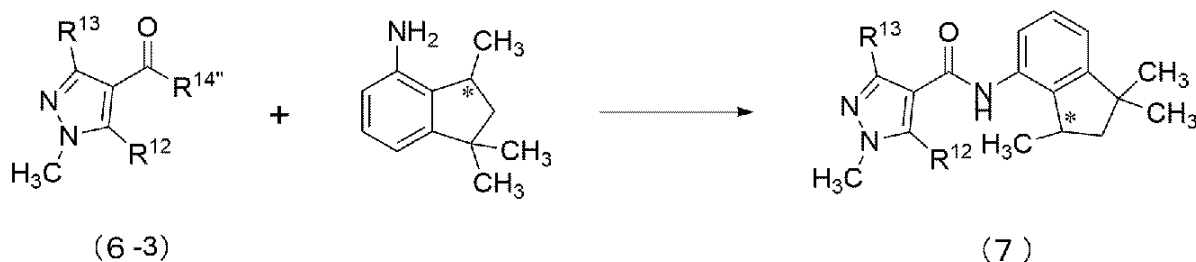
アミド化反応Dは、光学活性な1,1,3-トリメチル-4-アミノインダンと上記式(6)における R^{14} がハロゲン原子である化合物(本明細書中、以下、「化合物(6-3)」と記載することがある)とを、塩基の存在下に反応させて光学活性化合物(7)を得る工程である。

10

20

30

40



(式中、 R^{12} および R^{13} は前記と同じ意味を表し、 $R^{14'}$ はハロゲン原子を表す。)

【0090】

塩基としては、炭酸ナトリウムおよび炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩；トリエチルアミンおよびジイソプロピルエチルアミン等の第三級アミン；および、ピリジンおよび4-ジメチルアミノピリジン等の含窒素芳香族化合物が挙げられる。

塩基の使用量は、光学活性な1, 1, 3-トリメチル-4-アミノインダンの1モルに対して、通常、触媒量から5モル、好ましくは1モルから3モルの範囲である。

化合物(6-3)の使用量は、光学活性な1, 1, 3-トリメチル-4-アミノインダンの1モルに対して、通常0.5モルから1.5モル、好ましくは0.8モルから1.3モルであり、より好ましくは1.0モルから1.2モルの範囲である。

【0091】

光学活性な1, 1, 3-トリメチル-4-アミノインダンと化合物(6-3)との反応は、通常、溶媒の存在下で行われる。溶媒としては、反応に不活性なものであればよく、例えば、ペンタン、ヘキサン、ヘプタン、オクタンおよびシクロヘキサン等の脂肪族炭化水素溶媒；トルエン、キシレンおよびエチルベンゼン等の芳香族炭化水素溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタンおよび四塩化炭素等のハロゲン化脂肪族炭化水素溶媒；クロロベンゼン、ジクロロベンゼンおよびトリクロロベンゼン等のハロゲン化芳香族炭化水素溶媒；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、シクロヘキシルメチルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル、テトラヒドロフランおよびジオキサン等のエーテル溶媒；酢酸エチルおよび酢酸ブチル等のエステル溶媒；アセトニトリル等のニトリル溶媒；およびこれらの2つ以上の混合溶液が挙げられ、芳香族炭化水素溶媒、ハロゲン化芳香族炭化水素溶媒およびエーテル溶媒が好ましく、トルエン、キシレン、エチルベンゼン、クロロベンゼンおよびテトラヒドロフランがより好ましい。溶媒の使用量は、光学活性な1, 1, 3-トリメチル-4-アミノインダン1重量部に対して、好ましくは1重量部から20重量部、より好ましくは2重量部から10重量部の範囲である。

【0092】

反応温度は、通常-20 から80、好ましくは0 から70、より好ましくは20 から60 の範囲であり、反応時間は通常0.1時間から24時間の範囲である。

反応終了後、アミド化反応Aと同様の処理を行うことで光学活性化合物(7)を取り出すことができる。

取り出した光学活性化合物(7)は、カラムクロマトグラフィー、および再結晶等によりさらに精製することもでき、精製することが好ましい。

精製方法としては、光学活性化合物(7)を溶媒に溶解させて溶液を調整し、該溶液を用いて再結晶を行う方法が好ましい。再結晶の際に種晶を用いてもよい。

かかる溶媒としては、ペンタン、ヘキサン、ヘプタン、オクタンおよびシクロヘキサン等の脂肪族炭化水素溶媒；トルエン、キシレンおよびエチルベンゼン等の芳香族炭化水素溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタンおよび四塩化炭素等のハロゲン化脂肪族炭化水素溶媒；クロロベンゼン、ジクロロベンゼンおよびトリクロロベンゼン等のハロゲン化芳香族炭化水素溶媒；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、シクロヘキシルメチルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル、テトラヒドロフランおよびジオキサン等のエーテル溶媒；酢酸エチル

10

20

30

40

50

および酢酸ブチル等のエステル溶媒；アセトニトリル等のニトリル溶媒；メタノール、エタノールおよび2-プロパノール等のアルコール溶媒；およびこれらの2つ以上の混合溶液が挙げられ、脂肪族炭化水素溶媒、芳香族炭化水素溶媒、ハロゲン化芳香族炭化水素溶媒およびエステル溶媒が好ましく、トルエン、キシレン、エチルベンゼン、ヘキサン、ヘプタンおよび酢酸エチルがより好ましい。

【実施例】

【0093】

以下、実施例により本発明をさらに詳細に説明する。

実施例において、R体/S体の比率は、キラルカラムを用いた高速液体クロマトグラフィー（面積百分率法）を用いて分析した。1, 1, 3-トリメチル-4-アミノインダンおよび(R)-(S)-N-(1, 1, 3-トリメチルインダン-4-イル)-1-メチル-3-ジフルオロメチルピラゾール-4-カルボン酸アミドのそれぞれの含量は、液体クロマトグラフィー（内部標準法）を用いて分析した。

10

【0094】

実施例1

<ジプロモ[2, 6-ビス[4-(S)-t-ブチル-2-オキサゾリル]ピリジン]コバルトの合成>

窒素置換した還流冷却管を付した100mLフラスコに、2, 6-ビス[4-(S)-t-ブチル-2-オキサゾリル]ピリジン2.37gとテトラヒドロフラン43gを仕込み、25℃で攪拌して2, 6-ビス[4-(S)-t-ブチル-2-オキサゾリル]ピリジンが溶解したことを確認した。得られた溶液に、25℃で、臭化コバルト(II)1.31gを加えたのち、混合物を昇温して、2時間加熱還流した。室温まで冷却した後、得られた反応混合物から溶媒を留去し、8gのテトラヒドロフランを加え、スラリー状にしたのち、さらにメチル-t-ブチルエーテル185gを加え、混合物を1時間加熱還流した。室温まで冷却して結晶を析出させ、得られた結晶をろ過し、結晶をメチル-t-ブチルエーテル150gで洗浄後、乾燥し、青緑色粉末3.41gを得た。得られた粉末は、EI-MSより、ジプロモ[2, 6-ビス[4-(S)-t-ブチル-2-オキサゾリル]ピリジン]コバルトであることを確認した。収率：88%

20

EI-MS=546、548、550

【0095】

30

実施例2

<ジプロモ[2, 6-ビス[4-(S)-イソプロピル-2-オキサゾリル]ピリジン]コバルトの合成>

実施例1において、2, 6-ビス[4-(S)-t-ブチル-2-オキサゾリル]ピリジン2.37gに代えて、2, 6-ビス[4-(S)-イソプロピル-2-オキサゾリル]ピリジン2.16gを用いる以外は、実施例1と同様に実施して、青緑色粉末3.17gを得た。収率：85%

【0096】

実施例3

<ジプロモ[2, 6-ビス[4-(S)-t-ブチル-2-オキサゾリル]-4-メトキシピリジン]コバルトの合成>

40

実施例1において、2, 6-ビス[4-(S)-t-ブチル-2-オキサゾリル]ピリジン2.37gに代えて、2, 6-ビス[4-(S)-イソブチル-2-オキサゾリル]-4-メトキシピリジン2.59gを用いる以外は、実施例1と同様に実施して、青緑色粉末3.54gを得た。収率：85%

【0097】

実施例4

<ジプロモ[2, 6-ビス[4-(S)-t-ブチル-2-オキサゾリル]ピリジン]コバルトのヒドリド還元錯体による不斉水素化反応>

ガラス内筒管を付した100mLオートクレーブに、ジプロモ[2, 6-ビス[4-(S)-t-ブチル-2-オキサゾリル]ピリジン]コバルトのヒドリド還元錯体と、2, 6-ビス[4-(S)-t-ブチル-2-オキサゾリル]ピリジン2.37gとを仕込み、25℃で攪拌して2, 6-ビス[4-(S)-t-ブチル-2-オキサゾリル]ピリジンが溶解したことを確認した。得られた溶液に、25℃で、臭化コバルト(II)1.31gを加えたのち、混合物を昇温して、2時間加熱還流した。室温まで冷却した後、得られた反応混合物から溶媒を留去し、8gのテトラヒドロフランを加え、スラリー状にしたのち、さらにメチル-t-ブチルエーテル185gを加え、混合物を1時間加熱還流した。室温まで冷却して結晶を析出させ、得られた結晶をろ過し、結晶をメチル-t-ブチルエーテル150gで洗浄後、乾燥し、青緑色粉末3.41gを得た。得られた粉末は、EI-MSより、ジプロモ[2, 6-ビス[4-(S)-t-ブチル-2-オキサゾリル]ピリジン]コバルトであることを確認した。収率：88%

50

S) - t - ブチル - 2 - オキサゾリル]ピリジン]コバルト 88 mg、1 - アセチル - 1, 2 - ジヒドロ - 2, 2, 4 - トリメチル - 1 - キノリン 3.44 g およびテトラヒドロフラン 11.5 g を仕込んだ。窒素置換後、35 に昇温し、得られた混合物に、1 M のトリエチル水素化ホウ素ナトリウム/テトラヒドロフラン溶液を 0.64 mL 加え、水素置換し、水素で 0.95 MPa まで加圧し、混合物を 35 で 1 時間加圧下に攪拌した。反応後、15 まで冷却した後、窒素置換し、得られた反応混合物の R 体比と、1 - アセチル - 2, 2, 4 - トリメチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリンの収率を、高速液体クロマトグラフィーを用いて分析した。R 体比 = 82.5%、収率 = 99%

【0098】

実施例 5

<ジクロロ[2, 6 - ビス[4 - (S) - t - ブチル - 2 - オキサゾリル]ピリジン]コバルトのヒドリド還元錯体による不斉水素化反応>

ガラス内筒管を付した 100 mL オートクレープに、ジクロロ[2, 6 - ビス[4 - (S) - t - ブチル - 2 - オキサゾリル]ピリジン]コバルト 74 mg、1 - アセチル - 1, 2 - ジヒドロ - 2, 2, 4 - トリメチル - 1 - キノリン 3.44 g およびテトラヒドロフラン 11.5 g を仕込んだ。窒素置換後、35 に昇温し、得られた混合物に、1 M のトリエチル水素化ホウ素ナトリウム/テトラヒドロフラン溶液を 0.64 mL 加え、水素置換し、水素で 0.95 MPa まで加圧し、混合物を 35 で 1 時間加圧下に攪拌した。反応後、15 まで冷却した後、窒素置換し、得られた反応混合物の R 体比と、1 - アセチル - 2, 2, 4 - トリメチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリンの収率を、高速液体クロマトグラフィーを用いて分析した。R 体比 = 70%、収率 = 99%

【0099】

実施例 6

<ジプロモ[2, 6 - ビス[4 - (S) - t - ブチル - 2 - オキサゾリル]ピリジン]コバルトのヒドリド還元錯体による不斉水素化反応>

ガラス内筒管を付した 100 mL オートクレープに、ジプロモ[2, 6 - ビス[4 - (S) - t - ブチル - 2 - オキサゾリル]ピリジン]コバルト 44 mg、1 - アセチル - 1, 2 - ジヒドロ - 2, 2, 4 - トリメチル - 1 - キノリン 6.89 g、臭化コバルト(II) 17.5 mg およびテトラヒドロフラン 11.5 g を仕込んだ。窒素置換後、混合物を 40 に昇温し、得られた混合物に、1 M のトリエチル水素化ホウ素ナトリウム/テトラヒドロフラン溶液を 0.8 mL 加え、水素置換し、水素で 0.95 MPa まで加圧し、混合物を 40 で 2 時間加圧下に攪拌した。反応後、混合物を 15 まで冷却した後、窒素置換し、得られた反応混合物の R 体比と、1 - アセチル - 2, 2, 4 - トリメチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリンの収率を、高速液体クロマトグラフィーを用いて分析した。R 体比 = 75.0%、収率 = 100%

【0100】

実施例 7

<ジプロモ[2, 6 - ビス[4 - (S) - t - ブチル - 2 - オキサゾリル]ピリジン]コバルトのヒドリド還元錯体による不斉水素化反応>

実施例 6 において臭化コバルト(II)を加えないことを除いては、実施例 6 の方法に準じて、反応を実施した。反応後、混合物を 15 まで冷却した後、窒素置換し、得られた反応混合物の R 体比と、1 - アセチル - 2, 2, 4 - トリメチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリンの収率を、高速液体クロマトグラフィーを用いて分析した。R 体比 = 58.0%、収率 = 85%

【0101】

実施例 8

<ジプロモ[2, 6 - ビス[4 - (S) - t - ブチル - 2 - オキサゾリル]ピリジン]コバルトのヒドリド還元錯体による不斉水素化反応>

ガラス内筒管を付した 100 mL オートクレープに、ジプロモ[2, 6 - ビス[4 - (S) - t - ブチル - 2 - オキサゾリル]ピリジン]コバルト 88 mg、1 - アセチル - 1

10

20

30

40

50

、2 - ジヒドロ - 2 , 2 , 4 - トリメチル - 1 - キノリン 6 . 8 9 g、臭化コバルト(II) 3 5 m g およびテトラヒドロフラン 1 1 . 5 g を仕込んだ。窒素置換後、4 0 に昇温し、得られた混合物に、1 M のトリエチル水素化ホウ素ナトリウム / テトラヒドロフラン溶液を 1 . 6 m L 加え、水素置換し、水素で 0 . 9 5 M P a まで加圧し、混合物を 4 0 で 2 時間加圧下に攪拌した。反応後、混合物を 1 5 まで冷却した後、窒素置換し、得られた反応混合物の R 体比と、1 - アセチル - 2 , 2 , 4 - トリメチル - 1、2、3 , 4 - テトラヒドロキノリンの収率を、高速液体クロマトグラフィーを用いて分析した。R 体比 = 7 2 . 5 %、収率 = 1 0 0 %

【 0 1 0 2 】

実施例 9

<ジブロモ [2 , 6 - ビス [4 - (S) - t - ブチル - 2 - オキサゾリル] ピリジン] コバルトのヒドリド還元錯体による不斉水素化反応>

ガラス内筒管を付した 1 0 0 m L オートクレーブに、ジブロモ [2 , 6 - ビス [4 - (S) - t - ブチル - 2 - オキサゾリル] ピリジン] コバルト 4 4 m g、1 - アセチル - 1 , 2 - ジヒドロ - 2 , 2 , 4 - トリメチル - 1 - キノリン 6 . 8 9 g、トリエチルアミン 3 . 8 5 g および 1 , 4 - ジオキサン 8 . 2 g を仕込んだ。窒素置換後、4 0 に昇温し、得られた混合物に、1 M のトリエチル水素化ホウ素ナトリウム / テトラヒドロフラン溶液を 0 . 6 4 m L 加え、4 0 で 1 時間保温攪拌した。1 時間後、反応液を 1 5 まで冷却後、水素置換し、水素で 0 . 9 5 M P a まで加圧し、混合物を 1 5 で 5 時間加圧下に攪拌した。反応後、窒素置換し、得られた反応混合物の R 体比と、1 - アセチル - 2 , 2 , 4 - トリメチル - 1、2、3 , 4 - テトラヒドロキノリンの収率を、高速液体クロマトグラフィーを用いて分析した。R 体比 = 9 0 . 0 %、収率 = 1 0 0 %

【 0 1 0 3 】

実施例 1 0

<ジブロモ [2 , 6 - ビス [4 - (S) - t - ブチル - 2 - オキサゾリル] ピリジン] コバルトのヒドリド還元錯体による不斉水素化反応>

ガラス内筒管を付した 1 0 0 m L オートクレーブに、ジブロモ [2 , 6 - ビス [4 - (S) - t - ブチル - 2 - オキサゾリル] ピリジン] コバルト 2 2 m g、1 - アセチル - 1 , 2 - ジヒドロ - 2 , 2 , 4 - トリメチル - 1 - キノリン 3 . 4 4 g、トリエチルアミン 1 . 9 3 g および 1 , 4 - ジオキサン 4 . 1 g を仕込んだ。窒素置換後、4 0 に昇温し、得られた混合物に、1 M のトリエチル水素化ホウ素ナトリウム / テトラヒドロフラン溶液を 0 . 4 m L 加え、4 0 で 1 時間保温攪拌した。1 時間後、反応液を 2 5 まで冷却後、水素置換し、水素で 0 . 9 5 M P a まで加圧し、混合物を 2 5 で 3 時間加圧下に攪拌した。反応後、窒素置換し、得られた反応混合物の R 体比と、1 - アセチル - 2 , 2 , 4 - トリメチル - 1、2、3 , 4 - テトラヒドロキノリンの収率を、高速液体クロマトグラフィーを用いて分析した。R 体比 = 8 6 . 5 %、収率 = 9 9 %

【 0 1 0 4 】

実施例 1 1

<ジブロモ [2 , 6 - ビス [4 - (S) - t - ブチル - 2 - オキサゾリル] ピリジン] コバルトのヒドリド還元錯体による不斉水素化反応>

ガラス内筒管を付した 1 0 0 m L オートクレーブに、ジブロモ [2 , 6 - ビス [4 - (S) - t - ブチル - 2 - オキサゾリル] ピリジン] コバルト 8 8 m g、1 - アセチル - 1 , 2 - ジヒドロ - 2 , 2 , 4 - トリメチル - 1 - キノリン 1 3 . 8 g、臭化コバルト(II) 3 5 m g および 1 , 4 - ジオキサン 1 6 . 5 g を仕込んだ。窒素置換後、4 0 に昇温し、得られた混合物に、1 M のトリエチル水素化ホウ素ナトリウム / テトラヒドロフラン溶液を 1 . 2 m L 加え、4 0 で 1 時間保温攪拌した。1 時間後、反応液を 2 5 まで冷却後、水素置換し、水素で 0 . 9 5 M P a まで加圧し、混合物を 2 5 で 4 時間加圧下に攪拌した。反応後、窒素置換し、得られた反応混合物の R 体比と、1 - アセチル - 2 , 2 , 4 - トリメチル - 1、2、3 , 4 - テトラヒドロキノリンの収率を、高速液体クロマトグラフィーを用いて分析した。R 体比 = 8 6 . 0 %、収率 = 1 0 0 %

10

20

30

40

50

【 0 1 0 5 】

実施例 1 2

<ジプロモ[2 , 6 - ビス[4 - (S) - t - ブチル - 2 - オキサゾリル] ピリジン] コバルトのヒドリド還元錯体による不斉水素化反応>

ガラス内筒管を付した 1 0 0 m L オートクレープに、ジプロモ[2 , 6 - ビス[4 - (S) - t - ブチル - 2 - オキサゾリル] ピリジン] コバルト 4 4 m g、1 - アセチル - 1 , 2 - ジヒドロ - 2 , 2 , 4 - トリメチル - 1 - キノリン 6 . 8 9 g、1 , 4 - ジオキサン 8 . 2 g を仕込んだ。窒素置換後、4 0 に昇温し、得られた混合物に、1 M のトリエチル水素化ホウ素ナトリウム / テトラヒドロフラン溶液を 0 . 6 m L 加え、4 0 で 1 時間保温撹拌した。1 時間後、2 5 まで冷却後、水素置換し、水素で 0 . 9 5 M P a まで加圧し、混合物を 2 5 で 4 時間加圧下に撹拌した。反応後、窒素置換し、得られた反応混合物の R 体比と、1 - アセチル - 2 , 2 , 4 - トリメチル - 1、2、3 , 4 - テトラヒドロキノリンの収率を、高速液体クロマトグラフィーを用いて分析した。R 体比 = 8 3 . 6 %、収率 = 1 0 0 %

10

【 0 1 0 6 】

実施例 1 3

<ジプロモ[2 , 6 - ビス[4 - (S) - t - ブチル - 2 - オキサゾリル] ピリジン] コバルトのヒドリド還元錯体による不斉水素化反応>

ガラス内筒管を付した 1 0 0 m L オートクレープに、ジプロモ[2 , 6 - ビス[4 - (S) - t - ブチル - 2 - オキサゾリル] ピリジン] コバルト 4 4 m g、1 - アセチル - 1 , 2 - ジヒドロ - 2 , 2 , 4 - トリメチル - 6 - フルオロ - 1 - キノリン 7 . 5 g、1 , 4 - ジオキサン 8 . 2 g を仕込んだ。窒素置換後、4 0 に昇温し、得られた混合物に、1 M のトリエチル水素化ホウ素ナトリウム / テトラヒドロフラン溶液を 0 . 6 m L 加え、4 0 で 1 時間保温撹拌した。1 時間後、2 5 まで冷却後、水素置換し、水素で 0 . 9 5 M P a まで加圧し、混合物を 2 5 で 4 時間加圧下に撹拌した。反応後、窒素置換し、得られた反応混合物の R 体比と、1 - アセチル - 2 , 2 , 4 - トリメチル - 6 - フルオロ - 1、2、3 , 4 - テトラヒドロキノリンの収率を、高速液体クロマトグラフィーを用いて分析した。R 体比 = 8 4 %、収率 = 9 1 %

20

【 0 1 0 7 】

実施例 1 4

<ジプロモ[2 , 6 - ビス[4 - (S) - イソプロピル - 2 - オキサゾリル] ピリジン] コバルトのヒドリド還元錯体による不斉水素化反応>

ガラス内筒管を付した 1 0 0 m L オートクレープに、実施例 2 で調製したジプロモ[2 , 6 - ビス[4 - (S) - イソプロピル - 2 - オキサゾリル] ピリジン] コバルト 5 2 m g、1 - アセチル - 1 , 2 - ジヒドロ - 2 , 2 , 4 - トリメチル - 1 - キノリン 4 . 3 1 g、トリエチルアミン 2 . 6 g および 1 , 4 - ジオキサン 1 0 . 1 g を仕込んだ。窒素置換後、4 0 に昇温し、得られた混合物に、1 M のトリエチル水素化ホウ素ナトリウム / トルエン溶液を 0 . 8 m L 加え、4 0 で 1 時間保温撹拌した。1 時間後、2 5 まで冷却後、水素置換し、水素で 0 . 9 5 M P a まで加圧し、混合物を 2 5 で 3 時間加圧下に撹拌した。反応後、窒素置換し、得られた反応混合物の R 体比と、1 - アセチル - 2 , 2 , 4 - トリメチル - 1、2、3 , 4 - テトラヒドロキノリンの収率を、高速液体クロマトグラフィーを用いて分析した。R 体比 = 6 6 . 3 %、収率 = 6 5 %

30

40

【 0 1 0 8 】

実施例 1 5

<ジプロモ[2 , 6 - ビス[4 - (S) - t - ブチル - 2 - オキサゾリル] - 4 - メトキシピリジン] コバルトのヒドリド還元錯体による不斉水素化反応>

ガラス内筒管を付した 1 0 0 m L オートクレープに、実施例 3 で調製したジプロモ[2 , 6 - ビス[4 - (S) - t - ブチル - 2 - オキサゾリル] - 4 - 4 メトキシピリジン] コバルト 5 8 m g、1 - アセチル - 1 , 2 - ジヒドロ - 2 , 2 , 4 - トリメチル - 1 - キノリン 4 . 3 1 g、トリエチルアミン 2 . 6 g および 1 , 4 - ジオキサン 1 0 . 1 g を仕

50

込んだ。窒素置換後、40 に昇温し、得られた混合物に、1 Mのトリエチル水素化ホウ素ナトリウム/テトラヒドロフラン溶液を0.8 mL加え、40 で1時間保温攪拌した。1時間後、25 まで冷却後、水素置換し、水素で0.95 MPaまで加圧し、混合物を25 で3時間加圧下に攪拌した。反応後、窒素置換し、得られた反応混合物のR体比と、1 - アセチル - 2, 2, 4 - トリメチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリンの収率を、高速液体クロマトグラフィーを用いて分析した。R体比 = 78.6%、収率 = 100%

【0109】

実施例 16

<ジプロモ[2, 6 - ビス[4 - (S) - t - ブチル - 2 - オキサゾリル]ピリジン]コバルトのメチル還元錯体による不斉水素化反応> 10

窒素雰囲気シュレンク管に、ジプロモ[2, 6 - ビス[4 - (S) - t - ブチル - 2 - オキサゾリル]ピリジン]コバルト219 mg、1, 4 - ジオキサン2 g、トルエン2 gを加え、-40 に冷却した。この混合液に、1.1 Mのメチルリチウム/ジエチルエーテル溶液を2 mL加え、そのまま室温になるまで3時間攪拌を継続し、メチル錯体を調製した。

ガラス内筒管を付した100 mLオートクレーブに、1 - アセチル - 1, 2 - ジヒドロ - 2, 2, 4 - トリメチル - 1 - キノリン8.61 g、1, 4 - ジオキサン10 g、トリエチルアミン4.9 gを仕込んだ。窒素置換後、25 で、得られた混合物に、上記シュレンク管で調製したメチル錯体液を全量添加した。水素置換し、水素で0.95 MPaまで加圧し、混合物を25 で4時間加圧下に攪拌した。反応後、窒素置換し、得られた反応混合物のR体比と、1 - アセチル - 2, 2, 4 - トリメチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリンの収率を、高速液体クロマトグラフィーを用いて分析した。R体比 = 54.6%、収率 = 32% 20

【0110】

実施例 17

<光学活性な1, 1, 3 - トリメチル - 4 - アミノインダンの合成>

窒素置換した300 mLフラスコに、実施例4または6と同様にして得たR体比が77.7%の1 - アセチル - 2, 2, 4 - トリメチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリンのテトラヒドロフラン溶液50 gを仕込み、テトラヒドロフランを留去した。濃縮液13.3 g (含量85%)が残存したフラスコを窒素置換した後に、室温で98%硫酸22.7 gおよび水260 mgを仕込み、混合物を45 で6時間加熱攪拌した。反応後、水23 gを加え、混合物をさらに110 で2時間加熱攪拌した。反応終了後、反応液に、27%水酸化ナトリウム水溶液85 gを加え、トルエン50 gで2回抽出した。トルエン層を合一し、水10 gで1回洗浄した後、トルエンを留去した。得られた濃縮液は、光学活性な1, 1, 3 - トリメチル - 4 - アミノインダンであり、9.6 gを得た。液体クロマトグラフィーによる内部標準物質法含量分析法と、光学純度分析を行い、含量と光学純度を求めた。含量90%、光学異性体比 R : S = 78.1 : 21.9%、収率 = 95% 30

【0111】

実施例 18

<d - 酒石酸を用いる1, 1, 3 - トリメチル - 4 - アミノインダンの光学分割> 40

窒素置換した300 mLフラスコに、実施例17で得た1, 1, 3 - トリメチル - 4 - アミノインダン(R体/S体 = 78/22)9.6 gおよびメタノール36 gを仕込み、混合物を60 に昇温した。d - 酒石酸7.4 gを水20 gに溶解して得られた溶液を、60 で、30分かけて滴下した。反応混合物を38 まで冷却後、(R) - 1, 1, 3 - トリメチル - 4 - アミノインダン・d - 酒石酸塩20 mgを加えたところ、結晶が析出したので、混合物を10 まで3時間冷却した。この反応液をヌッチェで減圧濾過を行い、更にヌッチェ上で減圧下、トルエン10 gで2回結晶を洗浄、脱液した。この結晶を乾燥して、(R) - 1, 1, 3 - トリメチル - 4 - アミノインダン・d - 酒石酸のメタノール溶媒和物塩を11.4 g得た。液体クロマトグラフィーによる光学純度分析を行い、(50

R) - 1, 1, 3 - トリメチル - 4 - アミノインダンの光学純度を求めた。光学異性体比 R : S = 98 . 1 : 1 . 9、収率 = 65 %

【0112】

実施例 19

< 光学活性な 1, 1, 3 - トリメチル - 4 - アミノインダンの合成 >

室素置換した 300 mL フラスコに、実施例 4 または 6 と同様にして得た 1 - アセチル - 2, 2, 4 - トリメチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン (R 体 / S 体 = 80 . 7 / 19 . 3) のテトラヒドロフラン溶液 53 g を仕込み、テトラヒドロフランを留去した。濃縮液 15 . 8 g (含量 85 %) が残存したフラスコを室素置換した後に、室温で 98 % 硫酸 26 . 9 g および水 180 mg を仕込み、混合物を 45 で 7 時間加熱撹拌した。反応後、水 27 . 3 g を加え、混合物をさらに 110 で 2 時間加熱撹拌した。反応終了後、反応液に、27 % 水酸化ナトリウム水溶液 100 g を加え、トルエン 60 g で 2 回抽出した。トルエン層を合一し、水 12 g で 1 回洗浄した後、トルエンを留去した。得られた濃縮液は、光学活性な 1, 1, 3 - トリメチル - 4 - アミノインダンであり、12 . 1 g を得た。液体クロマトグラフィーによる内部標準物質法含量分析法と、光学純度分析をおこない、含量と光学純度を求めた。含量 90 %、光学異性体比 R : S = 80 . 7 : 19 . 3、収率 = 98 %

10

【0113】

実施例 20

< d - 酒石酸を用いる 1, 1, 3 - トリメチル - 4 - アミノインダンの光学分割 >

20

室素置換した 300 mL フラスコに、実施例 19 で得た 1, 1, 3 - トリメチル - 4 - アミノインダン (R 体 / S 体 = 80 . 7 / 19 . 3) 12 g およびメタノール 46 g を仕込み、混合物を 60 に昇温した。d - 酒石酸 9 . 8 g を水 23 g に溶解して得られた溶液を、60 で、30 分かけて滴下した。反応混合物を 40 まで冷却後、(R) - 1, 1, 3 - トリメチル - 4 - アミノインダン・d - 酒石酸塩 20 mg を加えたところ、結晶が析出したので、混合物を 10 まで 3 時間で冷却した。この反応液をヌッチェで減圧濾過を行い、更にヌッチェ上で減圧下、トルエン 10 g で 2 回結晶を洗浄、脱液した。この結晶を乾燥して、(R) - 1, 1, 3 - トリメチル - 4 - アミノインダン・d - 酒石酸のメタノール溶媒和物塩を 12 . 5 g 得た。液体クロマトグラフィーによる光学純度分析を行い、光学純度を求めた。光学異性体比 R : S = 98 . 1 : 1 . 9、収率 = 70 . 6 %

30

【0114】

実施例 21

< 硫酸水素ナトリウム (pKa = 1 . 99) を用いる優先晶析の第 1 工程 >

室素置換した 300 mL フラスコに 1, 1, 3 - トリメチル - 4 - アミノインダン (R 体 / S 体 = 83 / 17) 17 . 5 g およびメタノール 60 g を仕込み、混合物を 60 に昇温した。硫酸水素ナトリウム・1水和物 9 . 6 g を水 15 g に溶解して得られた溶液を、60 で、30 分かけて滴下したところ、結晶が析出した。反応液を 60 で 3 時間保温後、室温まで 3 時間冷却し、さらに 10 まで 1 時間冷却した。この反応液をヌッチェで減圧濾過を行い、更にヌッチェ上で減圧下、トルエン 15 g で 2 回結晶を洗浄、脱液した。この結晶を乾燥して、(R) - 1, 1, 3 - トリメチル - 4 - アミノインダン・硫酸水素ナトリウム塩を 19 . 3 g 得た。液体クロマトグラフィーによる光学純度分析を行い、光学純度を求めた。

40

光学異性体比 R : S = 96 . 4 : 3 . 6、収率 = 66 %

【0115】

実施例 22

< 優先晶析の第 2 工程 >

室素置換した 100 mL フラスコに、実施例 21 で得た (R) - 1, 1, 3 - トリメチル - 4 - アミノインダン・硫酸水素ナトリウム塩 19 g、27 % 水酸化ナトリウム水溶液 14 . 2 g およびトルエン 40 g を仕込み、混合物を室温で 30 分撹拌した。トルエン層を、水 5 g で 1 回洗浄したのち、トルエンを留去することで (R) - 1, 1, 3 - トリメ

50

チル - 4 - アミノインダン 11.2 g を得た。液体クロマトグラフィーによる内部標準物質法含量分析法と、光学純度分析を行い、含量と光学純度を求めた。

光学異性体比 R : S = 96.4 : 3.6、含量 98%、収率 = 98%

【0116】

実施例 23

< 硫酸水素ナトリウム (pKa = 1.99) を用いる優先晶析の第 1 工程 >

窒素置換した 300 mL フラスコに 1, 1, 3 - トリメチル - 4 - アミノインダン (R 体 / S 体 = 83 / 17) 17.5 g およびメタノール 60 g を仕込み、混合物を 60 に昇温した。硫酸水素ナトリウム・1水和物 9.3 g を水 20 g に溶解して得られた溶液を、60 で、30 分かけて滴下したところ、結晶が析出した。反応液を 70 で 3 時間保温後、室温まで 3 時間冷却し、さらに 10 まで 1 時間冷却した。この反応液をヌッチェで減圧濾過を行い、更にヌッチェ上で減圧下、トルエン 15 g で 2 回結晶を洗浄、脱液した。この結晶を乾燥して、(R) - 1, 1, 3 - トリメチル - 4 - アミノインダン・硫酸水素ナトリウム塩を 19.6 g 得た。液体クロマトグラフィーによる光学純度分析を行い、光学純度を求めた。

光学異性体比 R : S = 96.8 : 3.2、収率 = 66.5%

【0117】

実施例 24

< 硫酸水素ナトリウム (pKa = 1.99) を用いる優先晶析の第 1 工程 >

窒素置換した 300 mL フラスコに 1, 1, 3 - トリメチル - 4 - アミノインダン (R 体 / S 体 = 90 / 10) 17.5 g およびメタノール 60 g を仕込み、混合物を 60 に昇温した。硫酸水素ナトリウム・1水和物 11.5 g を水 18 g に溶解して得られた溶液を、60 で、30 分かけて滴下したところ、結晶が析出した。反応液を 60 で 2 時間保温後、室温まで 3 時間冷却し、さらに 10 まで 1 時間冷却した。この反応液をヌッチェで減圧濾過を行い、更にヌッチェ上で減圧下、トルエン 15 g で 2 回結晶を洗浄、脱液した。この結晶を乾燥して、(R) - 1, 1, 3 - トリメチル - 4 - アミノインダン・硫酸水素ナトリウム塩を 23.5 g 得た。液体クロマトグラフィーによる光学純度分析を行い、光学純度を求めた。

光学異性体比 R : S = 98.4 : 1.6、収率 = 80%

【0118】

実施例 25

< (R) - 1, 1, 3 - トリメチル - 4 - アミノインダン・d - 酒石酸メタノール溶媒和物塩の分解による (R) - 1, 1, 3 - トリメチル - 4 - アミノインダン合成 >

窒素置換した 100 mL フラスコに、実施例 18 で得た (R) - 1, 1, 3 - トリメチル - 4 - アミノインダン・d - 酒石酸のメタノール溶媒和物塩 5 g、27% 水酸化ナトリウム水溶液 5.2 g およびトルエン 10 g を仕込み、混合物を室温で 30 分攪拌した。トルエン層を、水 5 g で 1 回洗浄したのち、トルエンを留去することで (R) - 1, 1, 3 - トリメチル - 4 - アミノインダン 2.4 g を得た。液体クロマトグラフィーによる内部標準物質法含量分析法と、光学純度分析を行い、含量と光学純度を求めた。

光学異性体比 R : S = 98.1 : 1.9、含量 98%、収率 = 98%

【0119】

実施例 26

< アミド化反応 D >

窒素雰囲気下、室温で、1 - メチル - 3 - ジフルオロメチルピラゾール - 4 - カルボン酸 14.0 部とキシレン 35.1 部とを混合した。得られた混合物を 100 に加熱した。得られた混合物に塩化チオニル 11.2 部を 5 時間かけて滴下した。得られた混合物を 100 で 15 時間攪拌した後、40 まで冷却した。得られた反応混合物から、減圧条件下で、塩化チオニルおよびキシレンを留去して、褐色の 1 - メチル - 3 - ジフルオロメチルピラゾール - 4 - カルボン酸クロライドを得た。

(R) - 1, 1, 3 - トリメチル - 4 - アミノインダン 14.6 部、トリエチルアミン

9.2部およびキシレン38.1部を混合して、溶液を調整した。得られた溶液に、前記で得られた1-メチル-3-ジフルオロメチルピラゾール-4-カルボン酸クロライドをキシレン13.2部に溶解させた溶液を、45～50で、2時間かけて滴下した。得られた混合物を、45～50で15時間攪拌した。得られた反応混合物と20%水酸化ナトリウム水溶液とを混合した後、有機層を分離した。得られた有機層を、水、18%塩酸、水、1%水酸化ナトリウム水溶液および水で順次洗浄した後、減圧条件下で濃縮して、(R)-()-N-(1,1,3-トリメチルインダン-4-イル)-1-メチル-3-ジフルオロメチルピラゾール-4-カルボン酸アミド27.5部を得た。

実施例27

<アミド化反応D>

窒素雰囲気下、室温で、1-メチル-3-ジフルオロメチルピラゾール-4-カルボン酸1.8gとトルエン10gとを混合した。得られた混合物を100に加熱した。得られた混合物に、ジメチルホルムアミドを30mg添加後、塩化チオニル1.57gをトルエン5gに溶解した混合液を30分かけて滴下した。得られた混合物を100で2時間攪拌した後、40まで冷却した。得られた反応混合物から、減圧条件下で、塩化チオニルおよびトルエンを留去して、褐色の1-メチル-3-ジフルオロメチルピラゾール-4-カルボン酸クロライドを得た。

この褐色の1-メチル-3-ジフルオロメチルピラゾール-4-カルボン酸クロライド液全量、実施例23で得た(R)-1,1,3-トリメチル-4-アミノインダン・硫酸水素ナトリウム塩3g、トルエン10gを混合し、50に加温した。この溶液に、トリエチルアミン2.26gとトルエン5gの混合液を、30分で滴下し、2時間保温攪拌した。得られた反応混合物と水を混合した後、有機層を分離した。得られた有機層を、水で3回洗浄した後、減圧条件下で濃縮して、(R)-()-N-(1,1,3-トリメチルインダン-4-イル)-1-メチル-3-ジフルオロメチルピラゾール-4-カルボン酸アミド3.3gを得た。

【産業上の利用可能性】

【0120】

本発明によれば、光学活性な(R)-1,1,3-トリメチル-4-アミノインダンを経率よく製造することができる。かかる化合物は、植物病害予防効果を有する(R)-()-(1,1,3-トリメチルインダン-4-イル)-1-メチル-3-ジフルオロメチルピラゾール-4-カルボン酸アミドの製造中間体として有用である。また本発明は、かかる中間体の前駆体の製造に使用できる不斉コバルト錯体を提供する。

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 C 233/07 (2006.01)	C 0 7 C 233/07	
C 0 7 D 231/14 (2006.01)	C 0 7 D 231/14	
C 0 7 F 15/06 (2006.01)	C 0 7 F 15/06	C S P
C 0 7 D 413/14 (2006.01)	C 0 7 D 413/14	
C 0 7 B 53/00 (2006.01)	C 0 7 B 53/00	B
C 0 7 B 61/00 (2006.01)	C 0 7 B 61/00	3 0 0

(56)参考文献

国際公開第 2 0 1 5 / 1 4 1 5 6 4 (W O , A 1)

特開平 0 7 - 2 1 5 9 2 1 (J P , A)

特開 2 0 1 2 - 0 2 5 7 3 5 (J P , A)

国際公開第 2 0 1 3 / 0 8 6 3 9 7 (W O , A 1)

特開 2 0 1 8 - 0 3 9 7 5 7 (J P , A)

GUO,J. et al , Highly Chemo-, Regio-, and Stereoselective Cobalt-Catalyzed Markovnikov Hydro-silylation of Alkynes , Angewandte Chemie, International Edition , 2016年 , Vol.55, No. 36 , pp.10835-10838

ZUO,Z. et al , Angewandte Chemie, International Edition , 2016年 , Vol.55, No.36 , pp.10839-10843

(58)調査した分野 (Int.Cl. , D B 名)

C 0 7 D

C 0 7 C

C 0 7 F

B 0 1 J

C 0 7 B 5 3 / 0 0

C 0 7 B 6 1 / 0 0

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)

C A S R E A C T (S T N)