

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：96132696

※ 申請日期：96.9.3

※ IPC 分類：C07F 9/32 (2006.01)

C07B 53/60 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

光學活性胺基氧磷基丁酸類之製造方法

METHOD FOR MAKING OPTICALLY ACTIVE AMINO PHOSPHINYLBUTANOIC ACIDS

二、申請人：(共 2 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

1. 明治製菓藥業股份有限公司

MEIJI SEIKA PHARMA CO., LTD.

2. 高砂香料工業股份有限公司

TAKASAGO INTERNATIONAL CORPORATION

代表人：(中文/英文)

1. 松尾正彥 / MATSUO, MASAHIKO 2. 武弘樹 / TAKE, HIROKI

住居所或營業所地址：(中文/英文)

1. 日本國東京都中央區京橋二丁目 4 番 16 號

4-16, Kyobashi 2-chome, Chuo-ku, Tokyo, JAPAN

2. 日本國東京都大田區蒲田五丁目 37 番 1 號

37-1, Kamata 5-chome, Ohta-ku, Tokyo, JAPAN

國 籍：(中文/英文) 1. 2. 日本國 / JAPAN

三、發明人：(共 5 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 箕輪宣人 / MINOWA, NOBUTO

2. 中西希 / NAKANISHI, NOZOMU

3. 三富正明 / MITOMI, MASAOKI

4. 奈良秀樹 / NARA, HIDEKI

5. 橫澤亨 / YOKOZAWA, TOHRU

國 籍：(中文/英文) 1. 至 5. 日本國 / JAPAN

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項 ☐ 第一款或 ☐ 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 日本國；2006 年 09 月 04 日；特願 2006-238753（主張優先權）

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

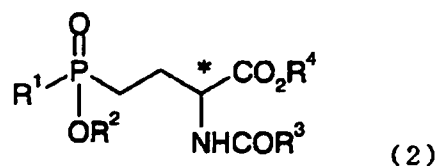
國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

五、中文發明摘要：

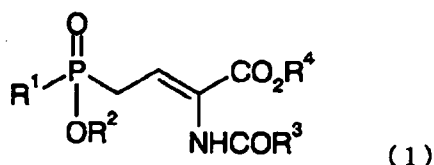
本發明係一種通式(2)所示之光學活性胺基氧磷基丁酸類之製造方法，



(式(2)中， R^1 表示碳數1至4的烷基， R^2 表示氫原子或碳數1至4的烷基， R^3 表示碳數1至4的烷基、碳數1至4的烷氧基、芳基、芳氧基或苄氧基， R^4 表示氫原子或碳數1至4的烷基；*表示不對稱碳原子)，

其特徵為：

將通式(1)所示之化合物



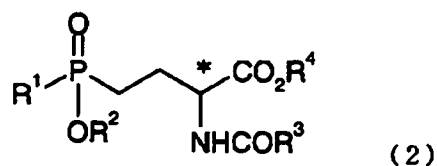
(式(1)中， R^1 表示碳數1至4的烷基， R^2 表示氫原子或碳數1至4的烷基， R^3 表示碳數1至4的烷基、碳數1至4的烷氧基、芳基、芳氧基或苄氧基， R^4 表示氫原子或碳數1至4的烷基)

在鈎-光學活性磷錯合物之存在下進行不對稱氫化。

藉由該製造法，能以高效率、高不對稱收率來製造L-AHPB等可做為除草劑的化合物。

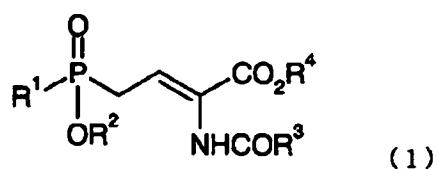
六、英文發明摘要：

This invention provides a method for making optically active amino phosphinylbutanoic acids represented by general formula (2):



(wherein R^1 represents C_{1-4} alkyl, R^2 represents hydrogen atom or C_{1-4} alkyl, R^3 represents C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, aryl, aryloxy or benzyloxy, R^4 represents hydrogen atom or C_{1-4} alkyl, and * represents asymmetric carbon atoms,)

by asymmetrically hydrogenizing, under the presence of ruthenium-optically active phosphinic complex, the compound represented by general formula (1):



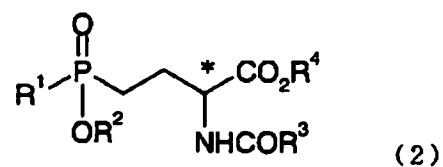
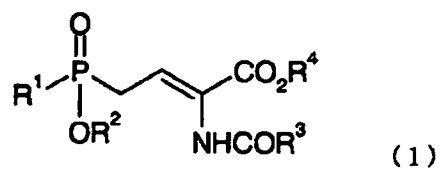
(wherein R^1 represents C_{1-4} alkyl, R^2 represents hydrogen atom or C_{1-4} alkyl, R^3 represents C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, aryl, aryloxy or benzyloxy, R^4 represents hydrogen atom or C_{1-4} alkyl.) The method of this invention is capable of making a compound useful for a herbicide such as L-AHPB efficiently with high asymmetric yield.

七、指定代表圖：無

(一)本案指定代表圖為：第 () 圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明是有關光學活性胺基氧磷基丁酸類(optically active amino phosphinyl butanoic acid)之製造方法，此類物質係以做為 L-2-胺基-4-(羥基甲基氧磷基)-丁酸(L-amino-4-(hydroxymethylphosphinyl)-butanoic acid，以下簡稱為 L-AHPB)等有用於除草劑的化合物之間物而為重要者。

【先前技術】

DL-2-胺基-4-(羥基甲基氧磷基)-丁酸(DL-amino-4-hydroxymethylphosphinyl-butanoic acid，以下簡稱為 DL-AHPB)為具有除草活性的公知化合物，被做為具有廣範圍(wide spectrum)之有效的除草劑而使用(專利文獻 1)。但是，DL-AHPB 的除草活性約為 L-AHPB 之一半，已知其除草活性之本體為 L-AHPB(專利文獻 2、專利文獻 3)。因此，有需要開發出能選擇性且有效地製造 L-AHPB 的方法。

以往，所知之 L-AHPB 製造法有(a)利用微生物、酶的方法，(b)不對稱合成法等。

(a)的方法，已揭示有例如由 4-(羥基甲基氧磷基)-2-酮基丁酸(4-(hydroxymethyl-phosphinyl)-2-oxobutanoic acid)經轉胺酶之作用而製造 L-AHPB 的方法(專利文獻 4)、由 N-乙醯-DL-AHPB 經消旋體分割而製造 L-AHPB 的方法(專利文獻 5)等，但這些方法都需要以低基質濃度進行反應，其後續處理及精製步驟複雜，更有在轉

胺反應中需要使用相等莫耳以上之高價之光學活性胺基酸等問題。

(b)的不對稱合成法，已揭示有例如藉由(R)-3-異丙基-2,5-二烷氧基-3,6-二氫吡嗪((R)-3-isopropyl-2,5-dialkoxy-3,6-dihydropyrazine)之烷基化而合成 L-AHPB 的方法(專利文獻 6、非專利文獻 1)、由 L-乙烯基甘胺酸(L-vinyl glycine)保持立體特性而變換為 L-AHPB 的方法(非專利文獻 2)等，但這些方法需要使用 D-纈胺酸(D-valine)、L-乙烯基甘胺酸(L-vinyl glycine)等高價的光學活性胺基酸作為起始原料，在低價供應大量原料上有問題。又，不對稱合成法已揭示有例如藉由 2-乙醯基胺基-4-(羥基甲基氧磷基)-2-丁烯酸(2-acetylamino-4-(hydroxy methyl phosphinyl)-2-butanoic acid)的不對稱加氫反應(asymmetric hydrogenation)而製造 L-AHPB 的方法(專利文獻 7、非專利文獻 3)。在此製造法中，使用將光學活性之二苯基磷化合物(diphenylphosphine compound)作為配位基的銠(rhodium)觸媒以進行不對稱加氫反應，但銠觸媒非常昂貴，其觸媒效率也不高。

另一方面，一般而言，藉由使用銠觸媒而使脫氫胺基酸轉變成胺基酸的不對稱加氫反應已為眾所周知(非專利文獻 4)。但是，多半都是對於在側鏈具有烷基及芳基的脫氫胺基酸的不對稱還原反應，而使用在側鏈具有極性高之取代基的脫氫胺基酸之反應例不多。

專利文獻 1：日本特開昭 52-139727 號公報

專利文獻 2：日本特開昭 55-000025 號公報

專利文獻 3：日本特開昭 59-219297 號公報

專利文獻 4：日本特表 2003-528572 號公報

專利文獻 5：日本特表 2003-505031 號公報

專利文獻 6：日本特開昭 62-132891 號公報

專利文獻 7：日本特開昭 62-226993 號公報

非專利文獻 1：Tetrahedron Lett., 1255(1987)

非專利文獻 2：Tetrahedron, 8263(1992)

非專利文獻 3：J. Org. Chem., 56, 1783(1991)

非專利文獻 4：Chem. Rev., 103, 3029-3070(2003)

【發明內容】

(發明要解決之課題)

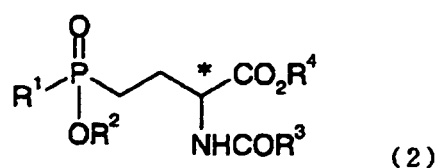
本發明之目的是提供一種藉由不對稱催化合成反應而以高效率、高不對稱收率來製造光學活性胺基氧磷基丁酸類的方法。光學活性胺基氧磷基丁酸類，係以做為 L-AHPB 等有用於除草劑的化合物之中間物而為重要者。

(解決課題之手段)

本發明者等檢討 2-醯基胺基-4-(羥基甲基氧磷基)-2-丁烯酸的不對稱氫化反應中之不對稱觸媒，結果發現使用鈦-光學活性磷錯合物時，能夠以高效率、高的不對稱收率而得到作為 L-AHPB 之重要中間物的 L-2-乙醯胺基-4-(羥基甲基氧磷基)-丁酸(L-2-acetyl amino-4-(hydroxymethylphosphinyl)-butanoic acid)，因而完成本發明。

亦即，本發明係如下述。

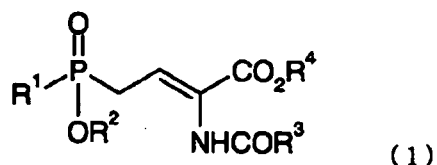
[1] 一種通式(2)所示之光學活性胺基氧磷基丁酸類之製造方法，



(式(2)中， R^1 表示碳數1至4的烷基， R^2 表示氫原子或碳數1至4的烷基， R^3 表示碳數1至4的烷基、碳數1至4的烷氧基、芳基、芳氧基或苄氧基， R^4 表示氫原子或碳數1至4的烷基；*表示是不對稱碳原子)，

其特徵為：

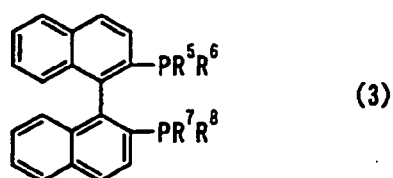
將通式(1)所示之化合物



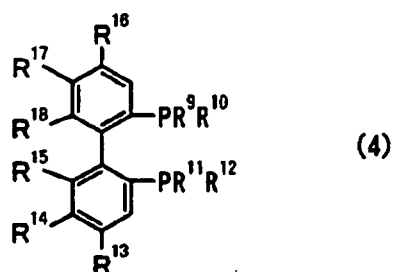
(式(1)中， R^1 表示碳數1至4的烷基， R^2 表示氫原子或碳數1至4的烷基， R^3 表示碳數1至4的烷基、碳數1至4的烷氧基、芳基、芳氧基或苄氧基， R^4 表示氫原子或碳數1至4的烷基)

在鈎-光學活性磷錯合物之存在下進行不對稱氫化。

[2] 如前項[1]所記載之製造方法，其中，構成鈎-光學活性磷錯合物的光學活性磷化合物，係通式(3)或通式(4)所示的磷之光學活性體：



(式(3)中， R^5 、 R^6 、 R^7 及 R^8 為各自獨立，表示可被選自鹵原子、低級烷基及低級烷氧基所成群組中之取代基所取代的苯基，或是表示環戊基或環己基)



(式(4)中， R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 及 R^{12} 為各自獨立，表示可被選自鹵原子、低級烷基及低級烷氧基所成群組中之取代基所取代的苯基，或是表示環戊基或環己基； R^{13} 、 R^{14} 、 R^{16} 及 R^{17} 可為相同或不同，表示氫原子、烷基、烷氧基、醯氧基(acyloxy)、鹵原子、鹵烷基或二烷基胺基； R^{15} 及 R^{18} 表示烷基、烷氧基、醯氧基、鹵原子、鹵烷基、或二烷基胺基；可由 R^{13} 、 R^{14} 及 R^{15} 中之兩個形成可具有取代基的亞甲基鏈(methylene chain)、或可形成可具有取代基的(聚)亞甲基二氧基((poly)methylenedioxy group)；可由 R^{16} 、 R^{17} 及 R^{18} 中之兩個形成可具有取代基的亞甲基鏈、或可形成可具有取代基的(聚)亞甲基二氧基；又，可由 R^{15} 及 R^{18} 形成可具有取代基的亞甲基鏈、或可形成可具有取代基的(聚)亞甲基二氧基)。

[3] 如前項[2]所記載之製造方法，其中，鈎-光學活性磷

錯合物係下述通式(5)所示之錯合物：



(式(5)中，L表示前項[2]所記載的通式(3)或(4)所示的磷之光學活性體，X表示氯(Cl)、溴(Br)、或碘(I)；又，a、b、c、d、e、f及g所示之數值以及W、Y、Z所示者的組合，是下述i)至vi)所列舉的組合中之任一者：

- i) $a=2, b=0, c=4, d=2, e=1, f=1, g=0$ ，Y表示 $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$ ；
- ii) $a=1, b=1, c=1, d=1, e=1, f=1, g=0$ ，W表示苯、對-異丙基甲苯(p-cymene)或均三甲基苯(mesitylene)，Y表示氯(Cl)、溴(Br)或碘(I)；
- iii) $a=1, b=0, c=1, d=1, e=2, f=3, g=1$ ，Y表示 $(\mu\text{-Cl})$ 、 $(\mu\text{-Br})$ 或 $(\mu\text{-I})$ ，Z表示 $(\text{CH}_3)_2\text{NH}_2$ 或 $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$ ；
- iv) $a=1, b=2, c=0, d=1, e=1, f=0, g=0$ ，W表示 CH_3CO_2 或 CF_3CO_2 ；
- v) $a=1, b=1, c=1, d=2, e=1, f=0, g=0$ ，W表示氫(H)；
- vi) $a=3, b=0, c=5, d=3, e=1, f=1, g=0$ ，Y表示氯(Cl)、溴(Br)或碘(I)。

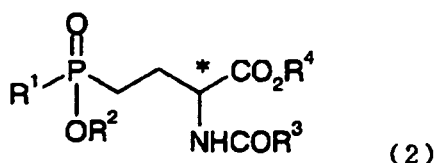
(發明之效果)

以本發明的製造法，可有效率且以高光學純度來製造光學活性胺基氧磷基丁酸。光學活性胺基氧磷基丁酸係以做為L-AHPB等有用於除草劑之化合物的中間物而為重要者。

【實施方式】

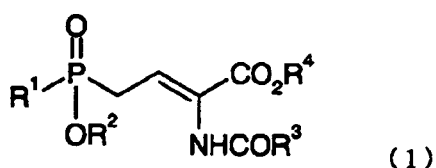
本發明係通式(2)所示之光學活性胺基氧磷基丁酸類

之製造方法：



(式(2)中， R^1 為碳數1至4的烷基， R^2 為氫原子或碳數1至4的烷基， R^3 為碳數1至4的烷基、碳數1至4的烷氧基、芳基、芳氧基或苄氧基， R^4 為氫原子或碳數1至4的烷基；*表示不對稱碳原子)。

於本發明之製造方法中，係藉由將通式(1)所示之化合物



(式(1)中， R^1 表示碳數1至4的烷基， R^2 表示氫原子或碳數1至4的烷基， R^3 表示碳數1至4的烷基、碳數1至4的烷氧基、芳基、芳氧基或苄氧基， R^4 表示氫原子或碳數1至4的烷基)

在鈦-光學活性膦錯合物之存在下進行不對稱氫化，而得到上述通式(2)所示的光學活性胺基氧膦基丁酸類。

本發明所用之以通式(1)所示的化合物、以及藉由本發明而製造之以通式(2)所示的光學活性胺基氧膦基丁酸類中，說明其中以 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 所表示之基如下。

R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 中，作為碳數1至4之烷基，具體而言可列舉如：甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、2-

丁基、異丁基、第三丁基等。

R^3 中之碳數 1 至 4 的烷氧基，具體而言可列舉如：甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、2-丁氧基、異丁氧基、第三丁氧基等。 R^3 中之芳基，具體而言可列舉如：苯基、萘基、蒽基(anthryl)等。 R^3 中之芳氧基，具體而言可列舉如苯氧基、萘氧基、蒽氧基等。

通式(1)所示的化合物，可藉由例如日本特開昭 62-226993 號公報或 J. Org. Chem., 56, 1783(1991)所記載的方法而合成。

又，通式(1)所示的化合物中，以 R^1 為甲基， R^2 及 R^4 為氫原子， R^3 為碳數 1 至 4 之烷基、碳數 1 至 4 之烷氧基或芳氧基的化合物為理想。

通式(1)所示的化合物，具體而言可列舉如以下的化合物：

2-乙醯胺基-4-(羥基甲基氧磷基)-2-丁烯酸、2-乙醯胺基-4-(乙氧基(甲基)氧磷基)-2-丁烯酸、2-丙醯胺基-4-(羥基甲基氧磷基)-2-丁烯酸、2-苄醯胺基-4-(羥基甲基氧磷基)-2-丁烯酸、2-第三丁氧羰基胺基-4-(羥基甲基氧磷基)-2-丁烯酸、2-苄氧羰基胺基-4-(羥基甲基氧磷基)-2-丁烯酸、2-丙醯胺基-4-(甲氧基(甲基)氧磷基)-2-丁烯酸、2-苄醯胺基-4-(甲氧基(甲基)氧磷基)-2-丁烯酸、2-苯甲醯胺基-4-(乙氧基(甲基)氧磷基)-2-丁烯酸、2-第三丁氧羰基胺基-4-(甲氧基(甲基)氧磷基)-2-丁烯酸、2-乙醯胺基-4-(羥基甲基氧磷基)-2-丁烯酸甲酯、2-丙醯胺基-4-(羥

基甲基氧磷基)-2-丁烯酸甲酯、2-苄醯胺基-4-(羥基甲基氧磷基)-2-丁烯酸甲酯、2-第三丁氧羰基胺基-4-(羥基甲基氧磷基)-2-丁烯酸甲酯、2-苄氧羰基胺基-4-(羥基甲基氧磷基)-2-丁烯酸甲酯、2-丙醯胺基-4-(甲氧基(甲基)氧磷基)-2-丁烯酸甲酯、2-苄醯胺基-4-(甲氧基(甲基)氧磷基)-2-丁烯酸甲酯、2-第三丁氧羰基胺基-4-(甲氧基(甲基)氧磷基)-2-丁烯酸甲酯、2-乙醯胺基-4-(羥基甲基氧磷基)-2-丁烯酸乙酯、2-丙醯胺基-4-(羥基甲基氧磷基)-2-丁烯酸乙酯，2-苄醯胺基-4-(羥基甲基氧磷基)-2-丁烯酸乙酯、2-第三丁氧羰基胺基-4-(羥基甲基氧磷基)-2-丁烯酸乙酯、2-苄氧羰基胺基-4-(羥基甲基氧磷基)-2-丁烯酸乙酯、2-丙醯胺基-4-(甲氧基(甲基)氧磷基)-2-丁烯酸乙酯、2-苄醯胺基-4-(甲氧基(甲基)氧磷基)-2-丁烯酸乙酯、2-第三丁氧羰基胺基-4-(甲氧基(甲基)氧磷基)-2-丁烯酸乙酯、2-苄氧羰基胺基-4-(乙氧基(甲基)氧磷基)-2-丁烯酸甲酯、2-苄氧羰基胺基-4-(乙氧基(甲基)氧磷基)-2-丁烯酸乙酯、2-第三丁氧羰基胺基-4-(乙氧基(甲基)氧磷基)-2-丁烯酸甲酯、2-第三丁氧羰基胺基-4-(乙氧基(甲基)氧磷基)-2-丁烯酸乙酯、2-苄醯胺基-4-(乙氧基(甲基)氧磷基)-2-丁烯酸甲酯、2-苄醯胺基-4-(乙氧基(甲基)氧磷基)-2-丁烯酸乙酯、2-乙醯胺基-4-(乙氧基(甲基)氧磷基)-2-丁烯酸甲酯、2-乙醯胺基-4-(乙氧基(甲基)氧磷基)-2-丁烯酸乙酯。

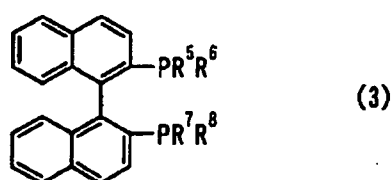
本發明所使用的鈎-光學活性磷錯合物，可列舉如：由

鈇化合物與光學活性膦化合物，及依據期望之中性有機配位化合物或胺化合物而得到的錯合物。

上述鈇化合物，只要是通常在此領域所使用的鈇化合物即可，舉例而言，可列舉如 RuCl_3 、 RuBr_3 及 RuI_3 等鹵化鈇及其水合物， $[\text{RuCl}_2(\text{苯})]_2$ 、 $[\text{RuBr}_2(\text{苯})]_2$ 、 $[\text{RuI}_2(\text{苯})]_2$ 、 $[\text{RuCl}_2(\text{對-異丙基甲苯})]_2$ 、 $[\text{RuBr}_2(\text{對-異丙基甲苯})]_2$ 、 $[\text{RuI}_2(\text{對-異丙基甲苯})]_2$ 、 $[\text{RuCl}_2(\text{cod})]_n$ 、 $[\text{RuBr}_2(\text{cod})]_n$ 、 $[\text{RuI}_2(\text{cod})]_n$ 等錯合物(上述「cod」表示 1,5-環辛二烯(1,5-cyclooctadiene)，以下均同)。

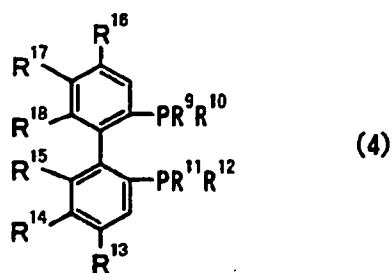
上述光學活性膦化合物，只要是通常在此領域使用的光學活性膦化合物即可，例如為雙牙配位性的膦化合物，更理想的是具有不對稱軸的光學活性膦化合物。

本發明中，為了得到上述鈇-光學活性膦錯合物，而較適用的光學活性膦化合物係可列舉例如：通式(3)所示的膦之光學活性體



(式(3)中， R^5 、 R^6 、 R^7 及 R^8 為各自獨立，表示可被選自鹵原子、低級烷基及烷氧基所成群組中之取代基所取代的苯基，或是表示環戊基或環己基)

，以及例如通式(4)所示的膦之光學活性體



(式(4)中， R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 及 R^{12} 為各自獨立，表示可被選自鹵原子、低級烷基及低級烷氧基所成群組中之取代基所取代的苯基，或是表示環戊基或環己基； R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 及 R^{16} 可為相同或不同，表示氫原子、烷基、烷氧基、鹼氧基、鹵原子、鹵烷基或二烷基胺基； R^{15} 及 R^{18} 表示烷基、烷氧基、鹼氧基、鹵原子、鹵烷基或二烷基胺基；可由 R^{13} 、 R^{14} 、及 R^{15} 中之兩個形成可具有取代基的亞甲基鏈、或可形成可具有取代基的(聚)亞甲基二氧基；可由 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 中之兩個形成可具有取代基的亞甲基鏈、或可形成可具有取代基的(聚)亞甲基二氧基；又，可由 R^{15} 及 R^{18} 形成可具有取代基的亞甲基鏈、或可形成可具有取代基的(聚)亞甲基二氧基)。

以下說明通式(3)及通式(4)中的各取代基。

在通式(3)及通式(4)中， R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 及 R^{12} 所表示的「可被選自鹵原子、低級烷基及低級烷氧基所成群組中之取代基所取代的苯基」係苯基、或是被取代基取代的苯基，該取代基是鹵原子、低級烷基或低級烷氧基。被該取代基取代的苯基，可列舉如：苯基之一個或二個以上的氫原子被前述之取代基所取代的苯基。前述取代基有二個以上時，可為相同，也可為不相同。

上述取代基的鹵原子，可列舉如氟原子、氯原子、溴原子、碘原子等，尤其以氟原子為理想。上述低級烷基，可列舉如碳數 1 至 6，較佳者為 1 至 4 的直鏈狀、分支狀或環狀的烷基。又，上述低級烷氧基，可列舉如碳數 1 至 6，較佳者為 1 至 4 的直鏈狀、分支狀或環狀的烷氧基。

上述 R^5 、 R^6 、 R^7 及 R^8 中之苯基上之取代基的低級烷基，可列舉如：甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、2-丁基及第三丁基等可為直鏈或分支的碳數 1 至 6 的烷基。做為該取代基的低級烷氧基，可列舉如：甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、異丁氧基、2-丁氧基及第三丁氧基等可為直鏈或分支的碳數 1 至 6 的烷氧基。同樣做為取代基的鹵原子之例，可列舉氯原子、溴原子、氟原子等鹵原子。 R^5 、 R^6 、 R^7 及 R^8 所表示的具體的基之例，可列舉如：苯基、對-甲苯基、間-甲苯基、3,5-二甲苯基(3,5-xylyl)、對-第三丁基苯基、對-甲氧基苯基、4-甲氧基-3,5-二(第三丁基)苯基、4-甲氧基-3,5-二甲基苯基、對-氯苯基、環戊基及環己基等。

通式(3)所表示的光學活性磷化合物之具體例，可列舉如：2,2'-雙(二苯基磷基)-1,1'-聯萘(2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl，以下稱為 binap)、2,2'-雙(二(對-甲苯基)磷基)-1,1'-聯萘(2,2'-bis[di(p-tolyl) phosphino]-1,1'-binaphthyl，以下稱為 t-binap)、2,2'-雙[二(間-甲苯基)磷基]-1,1'-聯萘(2,2'-bis[di(m-tolyl)phosphino]-1,1'-

binaphthyl)、2,2'-雙[二(3,5-二甲苯基)膦基]-1,1'-聯
 萘(2,2'-bis[di(3,5-xylyl)phosphino]-1,1'-
 binaphthyl, 以下稱為 dm-binap)、2,2'-雙[二(對-第三
 丁基苯基)膦基]-1,1'-聯萘(2,2'-bis[di(p-t-
 butylphenyl)phosphino]-1,1'-binaphthyl)、2,2'-雙[二
 (對-甲氧基苯基)膦基]-1,1'-聯萘(2,2'-bis[di
 (p-methoxy phenyl)phosphino]-1,1'-binaphthyl)、
 2,2'-雙[二(3,5-二-第三丁基-4-甲氧基苯基)膦基]
 -1,1'-聯萘(2,2'-bis[di(3,5-di-t-butyl-4-
 methoxyphenyl)phosphino]-1,1'-binaphthyl)、2,2'-雙
 [二(環戊基)膦基]-1,1'-聯萘(2,2'-bis[di(cyclobentyl)
 phosphino]-1,1'-binaphthyl)、2,2'-雙[二(環己基)膦基]
 -1,1'-聯萘(2,2'-bis[di(cyclohexyl)phosphino]-1,1'-
 binaphthyl)等。其中以 binap 或 t-binap 為理想。

R^9 至 R^{12} 中之苯基上之取代基的低級烷基，可列舉如甲
 基、第三丁基等可為直鏈或分支的碳數 1 至 6 之烷基。同
 樣做為取代基之低級烷氧基，可列舉如甲氧基、第三丁氧
 基等可為直鏈或分支的碳數 1 至 6 之烷氧基。同樣做為取
 代基之鹵原子，可列舉如氯原子、溴原子、氟原子等。這
 些取代基可取代該苯基上之多數位置。

R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 及 R^{12} 之具體例，可列舉如苯基、對-甲
 苯基、間-甲苯基、鄰-甲苯基、3,5-二甲苯基、3,5-二-第三
 丁基苯基、對-第三丁基苯基、對-甲氧基苯基、3,5-二-
 第三丁基-4-甲氧基苯基、對-氯苯基、間-氯苯基、環戊基、

及環己基等。

又， R^{13} 至 R^{18} 所表示的烷基，可列舉如甲基、第三丁基等可為直鏈或分支的碳數 1 至 6 之烷基。同樣地，低級烷氧基可列舉如甲氧基、第三丁氧基等可為直鏈或分支的碳數 1 至 6 之烷氧基。同樣地，鹽氧基可列舉如乙鹽氧基、丙鹽氧基(propanoyloxy)、三氟乙鹽氧基及苜鹽氧基等。同樣地，鹵原子可列舉氯原子、溴原子、氟原子等。同樣地，鹵烷基可列舉如三氟甲基等碳數 1 至 4 的鹵烷基。同樣地，二烷基胺基可列舉如二甲基胺基或二乙基胺基等。

當由 R^{13} 、 R^{14} 及 R^{15} 中之二個來形成可具有取代基的亞甲基鏈時，作為由 R^{16} 、 R^{17} 及 R^{18} 中之二個來形成可具有取代基的亞甲基鏈時、以及由 R^{15} 及 R^{18} 來形成可具有取代基的亞甲基鏈時之「可具有取代基的亞甲基鏈」中之亞甲基鏈，係以碳數 3 至 5 的亞甲基鏈為理想，具體而言可列舉如三亞甲基、四亞甲基及五亞甲基。又，做為「可具有取代基的亞甲基鏈」中之取代基，可列舉烷基及鹵原子等，具體而言可列舉碳數 1 至 6 之前述之烷基(例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、2-丁基及第三丁基等)及氯原子、溴原子、氟原子等。

作為由 R^{13} 、 R^{14} 及 R^{15} 中之二個來形成可具有取代基的(聚)亞甲基二氧基時、由 R^{16} 、 R^{17} 及 R^{18} 中之二個來形成可具有取代基的(聚)亞甲基二氧基時、以及由 R^{15} 及 R^{18} 來形成可具有取代基的(聚)亞甲基二氧基時之「可具有取代基的(聚)亞甲基二氧基」中之(聚)亞甲基二氧基，係以碳數

1 至 3 之(聚)亞甲基二氧基為理想，具體而言可列舉亞甲基二氧基、伸乙基二氧基及三亞甲基二氧基等。又，做為「可具有取代基的(聚)亞甲基二氧基」中的取代基，可列舉烷基及鹵原子等，具體而言可列舉碳數 1 至 6 之前述之烷基(例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、2-丁基及第三丁基等)及氯原子、溴原子、氟原子等。被烷基或鹵原子取代的(聚)亞甲基二氧基的具體的基，可列舉丙烷-2, 2'-二基二氧基(propane-2, 2'-diyldioxy)、丁烷-2, 3'-二基二氧基(butane-2, 3'-diyldioxy)等。

以通式(4)所示的光學活性磷化合物的具體例，並不限定於下列化合物，但可列舉例如：2, 2'-雙(二苯基磷基)-5, 5', 6, 6', 7, 7', 8, 8'-八氫-1, 1'-聯萘、2, 2'-雙(二-對-甲苯基磷基)-5, 5', 6, 6', 7, 7', 8, 8'-八氫-1, 1'-聯萘、2, 2'-雙(二-間-甲苯基磷基)-5, 5', 6, 6', 7, 7', 8, 8'-八氫-1, 1'-聯萘、2, 2'-雙(二-3, 5-二甲苯基磷基)-5, 5', 6, 6', 7, 7', 8, 8'-八氫-1, 1'-聯萘、2, 2'-雙(二-對-第三丁基苯基磷基)-5, 5', 6, 6', 7, 7', 8, 8'-八氫-1, 1'-聯萘、2, 2'-雙(二-對-甲氧基苯基磷基)-5, 5', 6, 6', 7, 7', 8, 8'-八氫-1, 1'-聯萘、2, 2'-雙(二-對-氯苯基磷基)-5, 5', 6, 6', 7, 7', 8, 8'-八氫-1, 1'-聯萘、2, 2'-雙(二環戊基磷基)-5, 5', 6, 6', 7, 7', 8, 8'-八氫-1, 1'-聯萘、2, 2'-雙(二環己基磷基)-5, 5', 6, 6', 7, 7', 8, 8'-八氫-1, 1'-聯萘、((4, 4'-聯-1, 3-苯并二噁茂)-5, 5'-二基)雙(二苯基磷)(亦即((4, 4'-bi-1, 3-benzodioxol)-5, 5'-diyl)bis(diphenyl

phosphine), 以下稱為 segphos)、((4, 4'-聯-1, 3-苯并二
 二噁茂)-5, 5'-二基)雙(雙(3, 5-二甲基苯基)膦)、((4, 4'-
 聯-1, 3-苯并二噁茂)-5, 5'-二基)雙(雙(3, 5-二-第三丁基
 -4-甲氧基苯基)膦)、((4, 4'-聯-1, 3-苯并二噁茂)-5, 5'-
 二基)雙(雙(4-甲氧基苯基)膦)、((4, 4'-二-1, 3-苯并二噁
 茂)-5, 5'-二基)雙(二環己基膦)、((4, 4'-聯-1, 3-苯并二
 噁茂)-5, 5'-二基)雙(雙(3, 5-二-第三丁基苯基)膦)、
 2, 2'-雙(二苯基膦基)-4, 4', 6, 6'-四甲基-5, 5'-二甲氧基
 -1, 1'-聯苯、2, 2'-雙(二-對-甲氧基苯基膦基)-4, 4', 6, 6'-
 四甲基-5, 5'-二甲氧基-1, 1'-聯苯、2, 2'-雙(二苯基膦基)
 -4, 4', 6, 6'-四(三氟甲基)-5, 5'-二甲基-1, 1'-聯苯、
 2, 2'-雙(二苯基膦基)-4, 6-二(三氟甲基)-4', 6'-二甲基
 -5'-甲氧基-1, 1'-聯苯、2-二環己基膦基-2'-二苯基膦基
 -4, 4', 6, 6'-四甲基-5, 5'-二甲氧基-1, 1'-聯苯、2, 2'-雙
 (二苯基膦基)-6, 6'-二甲基-1, 1'-聯苯、2, 2'-雙(二苯基
 膦基)-4, 4', 6, 6'-四甲基-1, 1'-聯苯、2, 2'-雙(二苯基膦
 基)-3, 3', 6, 6'-四甲基-1, 1'-聯苯、2, 2'-雙(二苯基膦基)
 -4, 4'-二氟-6, 6'-二甲基-1, 1'-聯苯、2, 2'-雙(二苯基膦
 基)-4, 4'-雙(二甲基胺基)-6, 6'-二甲基-1, 1'-聯苯、
 2, 2'-雙(二-對-甲苯基膦基)-6, 6'-二甲基-1, 1'-聯苯、
 2, 2'-雙(二-鄰-甲苯基膦基)-6, 6'-二甲基-1, 1'-聯苯、
 2, 2'-雙(二-間-氟苯基膦基)-6, 6'-二甲基-1, 1'-聯苯、
 1, 11-雙(二苯基膦基)-5, 7-二氫苯并[c, e]噁呋、2, 2'-雙
 (二苯基膦基)-6, 6'-二甲氧基-1, 1'-聯苯、2, 2'-雙(二苯

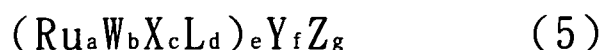
基磷基)-5, 5'-6, 6'-四甲氧基-1, 1'-聯苯、2, 2'-雙(二-對-甲苯基磷基)-6, 6'-二甲氧基-1, 1'-聯苯、2, 2'-雙(二苯基磷基)-4, 4', 5, 5', 6, 6'-六甲氧基-1, 1'-聯苯等。

又，在本發明中可使用的除了通式(3)或通式(4)所示之化合物以外的光學活性磷化合物，可列舉：N, N-二甲基-1-[1', 2-雙(二苯基磷基)二茂鐵基]乙胺、2, 3-雙(二苯基磷基)丁烷、1-環己基-1, 2-雙(二苯基磷基)乙烷、2, 3-0-異亞丙基-2, 3-二羥基-1, 4-雙(二苯基磷基)丁烷(2, 3-0-isopropylidene-2, 3-dihydroxy-1, 4-bis(diphenyl phosphino)butane)、1, 2-雙[(鄰-甲氧基苯基)苯基磷基]乙烷、1, 2-雙(2, 5-二甲基磷烷基)苯(1, 2-bis(2, 5-dimethyl phospholano)benzene)、1, 2-雙(2, 5-二異丙基磷烷基)苯、1, 2-雙(2, 5-二甲基磷烷基)乙烷、1-(2, 5-二甲基磷烷基)-2-(二苯基磷基)苯、5, 6-雙(二苯基磷基)-2-降冰片烯、N, N'-雙(二苯基磷基)-N, N'-雙(1-苯基乙基)伸乙二胺、1, 2-雙(二苯基磷基)丙烷、2, 4-雙(二苯基磷基)戊烷等。當然本發明可使用的的光學活性磷化合物不限定於這些化合物。

再者，為了要得到本發明中的鈮-光學活性錯合物，依所需而可使用的中性有機配位化合物可列舉例如 1, 5-環辛二烯(以下稱為 cod)、降冰片二烯(norbornadiene，以下稱為 nbd)等非共軛二烯，苯、對-異丙基甲苯(p-cymene)、均三甲基苯(mesitylene)等苯衍生物，N, N'-二甲基甲醯胺(N, N-dimethyl formamide)、乙腈

(acetonitrile)等。同樣地，胺化合物可舉例如：三低級烷基胺(例：三甲胺、三乙胺等)、二低級烷基胺(例：二甲胺、二己胺等)、吡啶(pyridine)等。

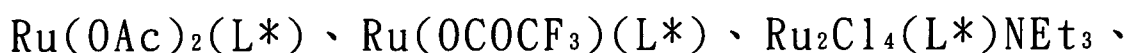
本發明所使用的鈦-光學活性磷錯合物，以下列通式(5)所示的錯合物為理想：



(式(5)中，L為上述通式(3)或通式(4)所示的磷之光學活性體，X表示氯(Cl)、溴(Br)或碘(I)；又，a、b、c、d、e、f及g所示之數值以及W、Y及Z所示者的組合，是下列i)至vi)所列舉的組合中之任一者：

- i) $a=2, b=0, c=4, d=2, e=1, f=1, g=0$ ，Y為 $N(CH_2CH_3)_3$ ；
- ii) $a=1, b=1, c=1, d=1, e=1, f=1, g=0$ ，W為苯、對-異丙基甲苯或均三甲基苯，Y為氯(Cl)、溴(Br)或碘(I)；
- iii) $a=1, b=0, c=1, d=1, e=2, f=3, g=1$ ，Y為 $(\mu-Cl)$ 、 $(\mu-Br)$ 或 $(\mu-I)$ ，Z為 $(CH_3)_2NH_2$ 或 $(CH_3CH_2)_2NH_2$ ；
- iv) $a=1, b=2, c=0, d=1, e=1, f=0, g=0$ ，W為 CH_3CO_2 或 CF_3CO_2 ；
- v) $a=1, b=1, c=1, d=2, e=1, f=0, g=0$ ，W為氫(H)；
- vi) $a=3, b=0, c=5, d=3, e=1, f=1, g=0$ ，Y為氯(Cl)、溴(Br)或碘(I)。

本發明可使用的鈦-光學活性磷錯合物之例，可列舉下列所示者，但並不限定於這些：



$[\{\text{RuCl}(\text{L}^*)\}_2(\mu\text{-Cl})][\text{Me}_2\text{NH}_2]$ 、 $[\{\text{RuCl}(\text{L}^*)\}_2(\mu\text{-Cl})_3][\text{Et}_2\text{NH}_2]$ 、 $\text{RuCl}_2(\text{L}^*)$ 、 $\text{RuBr}_2(\text{L}^*)$ 、 $\text{RuI}_2(\text{L}^*)$ 、 $\text{RuCl}_2(\text{L}^*)(\text{吡啶})_2$ 、 $\text{RuBr}_2(\text{L}^*)(\text{吡啶})_2$ 、 $\text{RuI}_2(\text{L}^*)(\text{吡啶})_2$ 、 $[\text{RuCl}(\text{苯})(\text{L}^*)]\text{Cl}$ 、 $[\text{RuBr}(\text{苯})(\text{L}^*)]\text{Br}$ 、 $[\text{RuI}(\text{苯})(\text{L}^*)]\text{I}$ 、 $[\text{RuCl}(\text{對-異丙基苯})(\text{L}^*)]\text{Cl}$ 、 $[\text{RuBr}(\text{對-異丙基苯})(\text{L}^*)]\text{Br}$ 、 $[\text{RuI}(\text{對-異丙基苯})(\text{L}^*)]\text{I}$ 、 $[\text{RuCl}(\text{均三甲基苯})(\text{L}^*)]\text{Cl}$ 、 $[\text{RuBr}(\text{均三甲基苯})(\text{L}^*)]\text{Br}$ 、 $[\text{RuI}(\text{均三甲基苯})(\text{L}^*)]\text{I}$ 、 $[\text{Ru}(\text{L}^*)](\text{OTf})_2$ 、 $[\text{Ru}(\text{L}^*)](\text{BF}_4)_2$ 、 $[\text{Ru}(\text{L}^*)](\text{ClO}_4)_2$ 、 $[\text{Ru}(\text{L}^*)](\text{SbF}_6)_2$ 、 $[\text{Ru}(\text{L}^*)](\text{PF}_6)_2$ 、 $\text{Ru}_3\text{Cl}_5(\text{L}^*)_3$ 、 $\text{RuHCl}(\text{L}^*)_2$ (在上述鈦-光學活性膦錯合物之例以及下述記載中， L^* 表示光學活性膦化合物，Ac為乙醯基，Et表示乙基，Me表示甲基，Tf表示三氟甲磺醯基)。

本發明所用的鈦-光學活性膦錯合物，係使用眾知之方法或自明公知之方法來製造。如 Chem. Soc., Chem. Commun., 922(1985)所記載，可藉由將 $[\text{Ru}(\text{cod})\text{Cl}_2]_n$ 與光學活性膦化合物在三烷基胺之存在下，於甲苯溶媒中進行加熱回流而調製。又，以日本特開平 11-269185 號公報所記載之方法，可藉由將 $[\text{Ru}(\text{苯})]\text{Cl}_2$ 與光學活性膦化合物在二烷基胺存在下在四氫呋喃中進行加熱回流而調製。又，以 J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1208(1989)所記載之方法，可藉由將 $[\text{Ru}(\text{對-異丙基苯})\text{I}_2]_2$ 與光學活性膦化合物在二氯甲烷與乙醇中進行加熱回流而調製。

本發明之製造法所進行的不對稱氫化反應是氫加成反應，可藉由將通式(1)所示的化合物在鈦-光學活性膦錯合

物之存在下與氫氣反應而實施。鈎-光學活性磷錯合物之使用量，會因反應條件及鈎-光學活性磷錯合物的種類而不同，但通常相對於通式(1)所示的胺基氧磷基丁烯酸類之莫耳數比是在約 1/50 至 1/100000，理想是在約 1/200 至 1/10000 左右的範圍。

又，本發明中之加氫反應，可在溶媒中合宜地實施。溶媒是以能溶解基質及觸媒者為佳，具體而言可列舉如：甲苯、二甲苯等芳香族烴(aromatic hydrocarbon)，己烷、庚烷等脂肪族烴，二氯甲烷、氯苯等鹵化烴，二乙醚、四氫呋喃，1,4-二噁烷等醚類，甲醇、乙醇、異丙醇、正丁醇等醇類，醋酸乙酯、醋酸丁酯等酯類，乙腈等腈類，N,N'-二甲基甲醯胺(N,N-dimethylformamide)、N-甲基吡咯啉酮(N-methylpyrrolidone)等醯胺類，吡啶、三乙胺等胺類，或水等。這些溶媒可各自單獨或混合兩種以上而使用。溶媒的使用量可視反應條件等而做適宜的選擇。

本發明之加氫反應的氫氣壓，通常為約 0.1 至 10MPa，以 1 至 5MPa 為佳。反應溫度隨觸媒之種類等而自然有所不同，但通常為約 5 至 150°C，以 30 至 100°C 為理想。反應時間隨反應條件而有不同，通常為約 5 至 30 小時。

又，在本發明中，可視需要而使用鹼性化合物。本發明所用的鹼性化合物並無特別限制，可列舉如：碳酸鋰、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銣、碳酸銻、碳酸鎂、碳酸鈣、碳酸鋇等鹼金屬或鹼土類金屬的碳酸鹽，甲醇鈉、乙醇鈉、苯氧化鈉(sodium phenoxide)、第三丁醇鈉、甲醇鉀、乙

醇鉀、苯氧化鉀、第三丁醇鉀、甲醇鋰、乙醇鋰、苯氧化鋰、第三丁醇鋰等鹼金屬烷氧化物或鹼金屬苯氧化物，氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鋰、氫氧化鋇、氫氧化鈣等鹼金屬或鹼土金屬的氫氧化物等。

這樣的鹼性化合物的使用量，相對於通式(1)之化合物之莫耳數，係約 0.05 至 2 倍莫耳數，又以約 0.1 至 1.5 倍莫耳數為理想。

如上述，可得到通式(2)所示的光學活性胺基氧磷基丁酸類，而該化合物的立體配位，則可藉由適宜地選擇要使用之鈎-光學活性磷錯合物之光學活性磷的立體配位，而製造出 R 體或 S 體。

實施例

以下列舉實施例而詳細說明本發明，但本發明並不因這些實施例而受到限制。又，實施例中的分析條件如下。

(分析條件)

轉化率： $^1\text{H-NMR}$ 及 ODS 管柱

光學純度：光學活性管柱

(實施例 1) (S)-2-乙醯胺基-4-羥基甲基氧磷基丁酸的製造



在 200mL 的加壓鍋中裝入 (Z)-2-乙醯胺基-4-羥基甲基氧磷基-2-丁烯酸 4.0g(18mmol)、 $[\text{RuCl}(\text{對-異丙基甲苯})$

(S)-binap]Cl 8.4mg(0.009mmol)、甲醇 20mL，進行氮氣取代及氫氣取代。加壓鍋內的溫度調為 70℃，將氫氣封入直至 1MPa 為止，在該溫度下攪拌 5 小時。將反應液之一部分予以取樣，並以高速液體層析儀(HPLC)分析而確認反應完畢後，冷卻至室溫且放出氫氣後，把反應液移入 100mL 的燒瓶中。於減壓下蒸餾除去甲醇後，添加水 20mL，再以甲苯 10mL 洗淨水相兩次，而得到(S)-2-乙醯胺基-4-羥基甲基氧磷基丁酸之水溶液 24.6g。所得之(S)-2-乙醯胺基-4-羥基甲基氧磷基丁酸的光學純度為 90.8%ee。

又，將上述所得的水溶液濃縮，得到 3.8g 的具有黏稠性的黃色液體。轉化率為 100%。

(實施例 2 至 4) (S)-2-乙醯胺基-4-羥基甲基氧磷基丁酸的製造

除了將[RuCl(對-異丙基甲苯)(S)-binap]Cl 的使用量增為兩倍，並如表 1 所示地改變反應時間及反應溫度以外，其餘與實施例 1 進行相同的操作。其結果示於以下之表 1 中。又，轉化率皆為 100%。

[表 1]

實施例	反應溫度	反應時間	光學純度(ee)
2	60℃	17 小時	91.7%
3	70℃	17 小時	92.8%
4	90℃	17 小時	91.0%

(實施例 5) (R)-2-乙醯胺基-4-羥基甲基氧磷基丁酸的製

造



在 200mL 的加壓鍋中裝入 (Z)-2-乙醯胺基-4-羥基甲基氧磷基-2-丁烯酸 4.0g(18mmol)、 $[\text{RuCl}(\text{R-segphos})_2(\mu\text{-Cl})_3[\text{Et}_2\text{NH}_2]]$ 0.150g(0.09mmol)、甲醇 40mL，進行氫氣取代及氫氣取代。加壓鍋內的溫度調為 70°C ，將氫氣封入直至 1MPa 為止，在該溫度下攪拌 5 小時。將反應液之一部分予以取樣，並以高速液體層析儀(HPLC)分析而確認反應完畢後，冷卻至室溫且放出氫氣後，把反應物移入 100mL 的燒瓶中。於減壓下蒸餾除去甲醇後，添加水 20mL，再以甲苯 10mL 洗淨水相兩次，得到 (R)-2-乙醯胺基-羥基甲基氧磷基丁酸之水溶液。所得之 (R)-2-乙醯胺基-羥基甲基氧磷基丁酸的光學純度為 92.8%ee。其轉化率為 100%。

(實施例 6) (S)-2-乙醯胺基-4-羥基甲基氧磷基丁酸的製造

除了將 $[\text{RuCl}(\text{對-異丙基甲苯})(\text{S})\text{-binap}]\text{Cl}$ 的使用量增為兩倍，並在反應系內相對於氫化基質加入 1 當量的甲醇鈉(NaOMe)以外，與實施例 1 進行同樣的操作。其結果，以 95.3%ee 的光學純度得到 (S)-2-乙醯胺基-4-羥基甲基氧磷基丁酸。又，轉化率為 100%。

(實施例 7 至 9) (R)-2-乙醯胺基-4-羥基甲基氧磷基丁酸的製造

如表 2 所示，除了改變鈱-光活性磷錯合物，及在反應系內加入各種的添加物(相對於氫化基質為 1 當量)以外，與實施例 1 進行相同的操作。其結果表示於以下之表 2。轉化率皆為 100%。

[表 2]

實施例	錯合物	添加物	光學純度 (ee)
7	$[\text{RuCl}\{(\text{R})\text{-segphos}\}]_2(\mu\text{-Cl})_3[\text{Et}_2\text{NH}_2]$	K_2CO_3	93.7
8	$[\text{RuCl}\{(\text{R})\text{-t-binap}\}]_2(\mu\text{-Cl})_3[\text{Et}_2\text{NH}_2]$	NaOMe	94.1
9	$[\text{RuCl}(\text{對-異丙基甲苯})\{(\text{R})\text{-binap}\}]\text{Cl}$	NaOMe	93.1

(實施例 10) (S)-2-乙醯胺基-4-羥基甲基氧磷基丁酸的製造

在 100mL 的加壓鍋中裝入 (Z)-2-乙醯胺基-4-羥基甲基氧磷基-2-丁烯酸 5.0g(22.5mmol)、 $[\text{RuCl}(\text{對-異丙基甲苯})(\text{S})\text{-binap}]\text{Cl}$ 5.2mg(0.0056mmol)、正丁醇 10mL、水 15mL 及碳酸鈉 240mg，進行氮氣取代及氫氣取代。加壓鍋內的溫度調為 90℃，將氫氣封入直至 1MPa 為止，在該溫度下攪拌 6 小時。將反應液之一部分予以取樣，並確認反應完畢。所得之 (S)-2-乙醯胺基-4-羥基甲基氧磷基丁酸的光學純度為 90.4%ee。

(實施例 11) (S)-2-乙醯胺基-4-羥基甲基氧磷基丁酸甲酯的製造

在 100mL 的加壓鍋中裝入 (Z)-2-乙醯胺基-4-羥基甲基氧磷基-2-丁烯酸甲酯 4.9g(19.8mmol)、 $[\text{RuCl}(\text{對-異丙基})$

基甲苯)(S)-binap]Cl 1.8mg(0.0019mmol)、甲醇 20mL，進行氮氣取代及氫氣取代。加壓鍋內的溫度調為 90℃，將氮氣封入直至 1MPa 為止，在該溫度下攪拌 4 小時。將反應液之一部分予以取樣，並確認反應完畢。所得之(S)-2-乙醯胺基-4-羥基甲基氧磷基丁酸甲酯的光學純度為 90.9%ee。

(實施例 12) (S)-2-乙醯胺基-4-羥基甲基氧磷基丁酸甲酯的製造

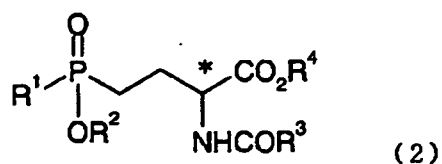
在 300mL 的加壓鍋中裝入(Z)-2-乙醯胺基-4-羥基甲基氧磷基-2-丁烯酸甲酯 46.1g(185.0mmol)、[RuCl(對-異丙基甲苯)(S)-binap]Cl 1.7mg(0.0018mmol)、甲醇 92mL，進行氮氣取代及氫氣取代。加壓鍋內的溫度調為 90℃，將氮氣封入直至 1MPa 為止，在該溫度下攪拌 5 小時。將反應液之一部分予以取樣，並確認反應完畢。所得之(S)-2-乙醯胺基-4-羥基甲基氧磷基丁酸甲酯的光學純度為 90.3%ee。

[產業上利用之可能性]

本發明係藉由使用鈦-光學活性磷錯合物做為觸媒以使式(1)所示的化合物進行不對稱氫化反應，而可立體選擇性地合成光學活性胺基氧磷基丁酸類。該光學活性胺基氧磷基丁酸類化合物係以做為 L-AHPB 等有用於除草劑之化合物的中間物而為重要者。本發明之方法比起以往的方法能以更廉價、高效率、高選擇性地合成，故為較優良。

十、申請專利範圍：

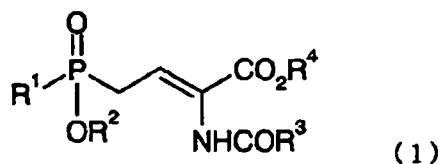
1. 一種通式(2)所示之光學活性胺基氧磷基丁酸類之製造方法，



(式(2)中， R^1 表示碳數 1 至 4 的烷基， R^2 表示氫原子或碳數 1 至 4 的烷基， R^3 表示碳數 1 至 4 的烷基、碳數 1 至 4 的烷氧基、芳基、芳氧基或苄氧基， R^4 表示氫原子或碳數 1 至 4 的烷基；*表示不對稱碳原子)，

其特徵為：

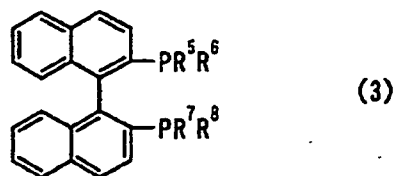
將通式(1)所示之化合物



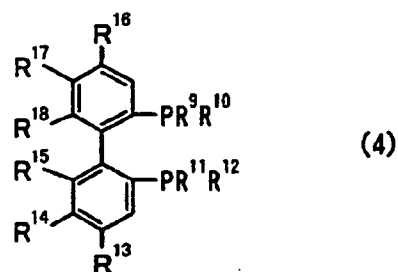
(式(1)中， R^1 表示碳數 1 至 4 的烷基， R^2 表示氫原子或碳數 1 至 4 的烷基， R^3 表示碳數 1 至 4 的烷基、碳數 1 至 4 的烷氧基、芳基、芳氧基或苄氧基， R^4 表示氫原子或碳數 1 至 4 的烷基)

在鈎-光學活性磷錯合物之存在下進行不對稱氫化。

2. 如申請專利範圍第 1 項之製造方法，其中，構成鈎-光學活性磷錯合物的光學活性磷化合物，係通式(3)或通式(4)所示的磷之光學活性體：



(式(3)中， R^5 、 R^6 、 R^7 及 R^8 為各自獨立，表示可被選自鹵原子、低級烷基及低級烷氧基所成群組中之取代基所取代的苯基，或是表示環戊基或環己基)



(式(4)中， R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 及 R^{12} 為各自獨立，表示可被選自鹵原子、低級烷基及低級烷氧基所成群組中之取代基所取代的苯基，或是表示環戊基或環己基； R^{13} 、 R^{14} 、 R^{16} 及 R^{17} 可為相同或不同，表示氫原子、烷基、烷氧基、鹵氧基、鹵原子、鹵烷基或二烷基胺基； R^{15} 及 R^{18} 表示烷基、烷氧基、鹵氧基、鹵原子、鹵烷基或二烷基胺基；可由 R^{13} 、 R^{14} 、及 R^{15} 中之兩個形成可具有取代基的亞甲基鏈、或可形成可具有取代基的(聚)亞甲基二氧基；可由 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 中之兩個形成可具有取代基的亞甲基鏈、或可形成可具有取代基的(聚)亞甲基二氧基；又，可由 R^{15} 及 R^{18} 形成可具有取代基的亞甲基鏈、或可形成可具有取代基的(聚)亞甲基二氧基)。

3. 如申請專利範圍第 2 項之製造方法，其中，鈦-光學活性膦錯合物係下述通式(5)所示之錯合物：



(式(5)中，L 表示申請專利範圍第 2 項之通式(3)或(4)所示的膦之光學活性體；X 表示氯(Cl)、溴(Br)、或碘(I)；又，a、b、c、d、e、f 及 g 所示之數值以及 W、Y、Z 所示者的組合，是下述 i)至 vi)所列舉的組合中之任一者：

- i) $a=2, b=0, c=4, d=2, e=1, f=1, g=0$, Y 為 $N(CH_2CH_3)_3$;
- ii) $a=1, b=1, c=1, d=1, e=1, f=1, g=0$, W 表示苯、對-異丙基甲苯(p-cymene)或均三甲基苯(mesitylene), Y 表示氯(Cl)、溴(Br)或碘(I);
- iii) $a=1, b=0, c=1, d=1, e=2, f=3, g=1$, Y 為(μ -Cl)、(μ -Br)或(μ -I), Z 為 $(CH_3)_2NH_2$ 或 $(CH_3CH_2)_2NH_2$;
- iv) $a=1, b=2, c=0, d=1, e=1, f=0, g=0$, W 表示 CH_3CO_2 或 CF_3CO_2 ;
- v) $a=1, b=1, c=1, d=2, e=1, f=0, g=0$, W 表示氫(H);
- vi) $a=3, b=0, c=5, d=3, e=1, f=1, g=0$, Y 表示氯(Cl)、溴(Br)或碘(I))。

4. 如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項之製造方法，其中，在鹼性化合物存在下進行不對稱氫化。
5. 如申請專利範圍第 4 項之製造方法，其中，該鹼性化合物係選自由鹼金屬或鹼土類金屬的碳酸鹽、鹼金屬烷氧化物或鹼金屬苯氧化物、以及鹼金屬或鹼土金屬的氫氧化物所成群組。