

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2004-502663
(P2004-502663A)

(43) 公表日 平成16年1月29日(2004.1.29)

(51) Int.Cl.⁷

C07C 51/36
B01J 31/24
C07C 59/64
C07C 62/34
// C07B 53/00

F 1

C07C 51/36
B01J 31/24
C07C 59/64
C07C 62/34
C07B 53/00

テーマコード(参考)

4 G 06 9
4 H 00 6
4 H 03 9

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 58 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2002-507758 (P2002-507758)
(86) (22) 出願日 平成13年6月26日 (2001.6.26)
(85) 翻訳文提出日 平成14年12月27日 (2002.12.27)
(86) 國際出願番号 PCT/CH2001/000397
(87) 國際公開番号 WO2002/002500
(87) 國際公開日 平成14年1月10日 (2002.1.10)
(31) 優先権主張番号 1317/00
(32) 優先日 平成12年7月3日 (2000.7.3)
(33) 優先権主張国 スイス(CH)

(71) 出願人 502034246
シュペーデル・ファルマ・アーゲー
S P E E D E L P H A R M A A G
スイス国、ツェーハー-4051 バーゼ
ル、ヒルシュゲスライン 11
(74) 代理人 100078662
弁理士 津国 肇
(74) 代理人 100075225
弁理士 篠田 文雄
(72) 発明者 ヘーロルト、ペーター
スイス国、ツェーハー-4057 バーゼ
ル、ウンタラー・ラインヴェーク 124

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 (R) -2-アルキル-3-フェニルプロピオン酸の調製

(57) 【要約】

R₃-置換プロピオン酸エステルを式R-C(=O)OR₁-及びR₂-置換ベンズアルデヒドに立体選択的に付加させて、対応する3-R-3-ヒドロキシ-2-R₃-プロピオン酸エステルを生成し、そのOH基を脱離基に転化させ、その後、位置選択的に脱離して3-R-2-R₃-プロペン酸エステルを生成し、それらを加水分解して対応するプロパンのカルボン酸を生成して、それらをエナンチオ選択的に水素化すること(ここで、Rは、(a)である)によって、式I(式中、R₁及びR₂は、互いに独立して、H、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アルコキシ-C₁~C₆アルキル、又はC₁~C₆アルコキシ-C₁~C₆アルキルオキシであり、及びR₃は、C₁~C₆アルキルである)の化合物を高収率で得ることができる。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I :

【化 1】



10

(式中、R₁及びR₂は、互いに独立して、H、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アルコキシ-C₁～C₆アルキル、又はC₁～C₆アルコキシ-C₁～C₆アルキルオキシであり、及びR₃は、C₁～C₆アルキルである)

の化合物の調製方法であって、

a) 式 II :

【化 2】



20

(式中、R₁及びR₂は、上記で定義したとおりである)

の化合物を式 III :

【化 3】



(式中、R₃は、上記で定義したとおりである)

の化合物と反応させて、式 IV :

【化 4】



30

(式中、R₇は、C₁～C₁₂アルキル、C₃～C₈シクロアルキル、フェニル又はベンジルである)

の化合物を生成すること；

b) 式 IV の結晶性化合物を単離し、そのOH基を離脱基に転換させ、及び強塩基の存在下で離脱基を含む化合物を反応させて、式 V :

【化 5】



40

の化合物を生成すること；

50

c) 式 V の炭酸エステルを加水分解して、式 V I :

【化 6】



のカルボン酸を生成すること；及び

d) 水素と、ルテニウム、ロジウム及びイリジウムの群からの金属を含み、キラル二座配位子が結合されている不斉水素化触媒としての触媒量の金属錯体との存在下で、式 V I のカルボン酸を水素化して、式 I の化合物を生成すること
10 を含む方法。

【請求項 2】

R₁ をメトキシ - C₁ ~ C₄ アルキルオキシ又はエトキシ - C₁ ~ C₄ アルキルオキシとして含み、及び R₂ をメトキシ又はエトキシとして含む、請求項 1 記載の方法。

【請求項 3】

R₁ を 1 - メトキシプロピ - 3 - イルオキシとして含み、及び R₂ をメトキシとして含む、請求項 2 記載の方法。

【請求項 4】

R₃ を直鎖状又は分岐鎖状 C₁ ~ C₄ アルキルとして含む、請求項 1 記載の方法。 20

【請求項 5】

R₃ をイソブロピルとして含む、請求項 4 記載の方法。

【請求項 6】

R₁ を 1 - メトキシ - n - ブロピルオキシとして含み、R₂ をメトキシとして含み、及び R₃ をイソブロピルとして含む、請求項 1 記載の方法。

【請求項 7】

低温で、第二リチウムアミドの存在下での工程 a) の加工を含む、請求項 1 記載の方法。

【請求項 8】

ヒドロキシリル基を最初にアシル化し、その後、低温で、アシル化プロセスの反応混合物中でアルキル金属アルコラートの存在下で脱離させることを工程 b) に含む、請求項 1 記載の方法。 30

【請求項 9】

工程 b) の反応混合物中で行われる工程 c) を含む、請求項 1 記載の方法。

【請求項 10】

水素化触媒としての、式 V I I 又は V I I a :

【化 7】



(式中、

M e は、ロジウムであり；

Y は、二つのオレフィン又は一つのジエンを表し；

Z は、C₁、B_r 又は I であり；

E⁻ は、酸素酸又は錯体酸のアニオンであり；及び

L は、ホスフィン基が、ジホスフィン主鎖の C₂ ~ C₄ 鎮に結合され、ジホスフィンが、ロジウム原子とともに 5 ~ 7 員環を形成するジ第三ジホスフィン群からのキラル配位子である)

の金属錯体の存在下で行われる工程 d) を含む、請求項 1 記載の方法。

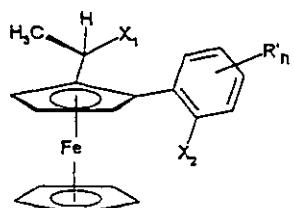
【請求項 11】

L を式 V I I I 又は V I I I a :

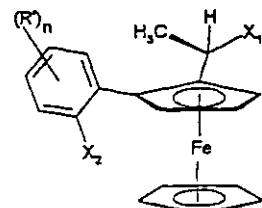
40

50

【化8】



(VIII)



(VIIIa)

(式中、

nは、0又は1~4の整数であり、Rは、C₁~C₄アルキル、-CF₃及びC₁~C₄アルコキシ基からの同じ又は異なる置換基を表し；及びX₁及びX₂は、互いに独立して、第二ホスフィノである)
として含む、請求項10記載の方法。

【請求項12】

X₁及びX₂基が、同じ又は異なり、及び式-PR₈R₉（式中、R₈及びR₉は、同じ又は異なり、及び分岐鎖状C₃~C₈アルキル、C₃~C₈シクロアルキル又は非置換フェニル又は1~3個のC₁~C₄アルキル、C₁~C₄アルコキシもしくは-CF₃で置換されたフェニルである）に対応する、請求項11記載の方法。

【請求項13】

式VIIIf及びVIIIfaにおいて、nが0であり、X₁及びX₂をPR₈R₉基（式中、R₈及びR₉は、それぞれ、シクロヘキシル、フェニル、又は1もしくは2個のメチル、メトキシもしくはCF₃で置換されたフェニルである）として含む、請求項11記載の方法。

【請求項14】

-20~150の温度で行われる工程d)を含む、請求項1記載の方法。

【請求項15】

正圧のもとで行われる工程d)を含む、請求項1記載の方法。

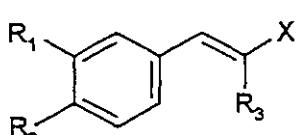
【請求項16】

10⁵~2×10⁷Pa(パスカル)での圧力条件を含む、請求項1記載の方法。

【請求項17】

式IX：

【化9】



(IX)

(式中、

R₁及びR₂は、互いに独立して、H、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アルコキシ-C₁~C₆アルキル、又はC₁~C₆アルコキシ-C₁~C₆アルキルオキシであり、R₃は、C₁~C₆アルキルであり、及びXは、-COOH基である)

の化合物。

【請求項18】

R₁をメトキシ-C₁~C₄アルキルオキシ又はエトキシ-C₁~C₄アルキルオキシとして含み、R₂をメトキシ又はエトキシとして含み、R₃をC₁~C₄アルキルとして含み、及びXを-COOH基として含む、請求項17記載の化合物。

【請求項19】

R₁を1-メトキシ-n-プロピルオキシとして含み、R₂をメトキシとして含み、R₃をイソプロピルとして含み、及びXを-COOH基として含む、請求項18記載の化合物

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は、(R)-2-アルキル-3-フェニル-プロピオン酸の調製のための立体選択的方法及びその工程において得られる中間生成物に関する。

【0002】

欧洲特許第0678503-A号には、レニン抑制特性を示し、医薬品の血圧降下剤として用いることができる-アミノ--ヒドロキシ--アリール-アルカンカルボキシアミドが記載されている。記載されている製造法は、工程の数及び収率の点で不満足なものであり、工業的方法には適さない。これらの方法の不利な点は、得ることができる純粋なジアステレオマーの総収率があまりにも小さいことである。10

【0003】

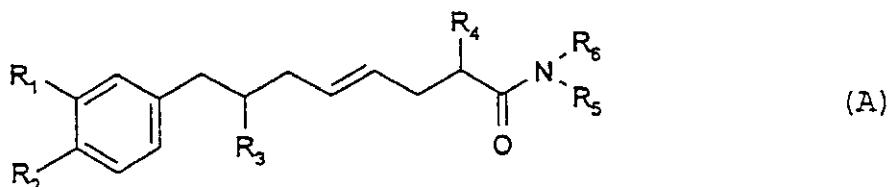
新規方法では、2,7-ジアルキル-8-アリール-4-オクテノイルアミドから出発し、その二重結合が、ラクトン化のことで、5位においてハロゲン化されると同時に4位においてヒドロキシリ化され、次に、そのハロゲンがアジドによって置換され、ラクトンがアミド化されて、アジドがアミド基に移動する。所望のアルカンカルボキシアミドは、この新規方法を用いて、高い総収率とともに高純度で得られ、選択的に純粋なジアステレオマーを調製することができる。工程a)のハロラクトン化、工程b)のアジド化、及び工程d)のアジド還元は、P. Heroldによってthe Journal of Organic Chemistry、54巻(1989)、1178~1185ページに記載されている。20

【0004】

2,7-ジアルキル-8-アリール-4-オクテノイルアミドは、例えば、式A:

【0005】

【化10】



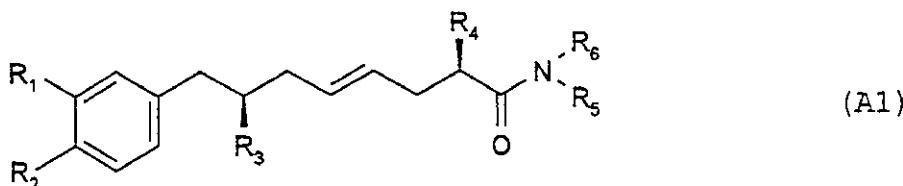
30

【0006】

及び特に、式A1:

【0007】

【化11】



40

【0008】

(式中、R₁及びR₂は、互いに独立して、H、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アルコキシ-C₁~C₆アルキル、又はC₁~C₆アルコキシ-C₁~C₆アルキルオキシであり；R₃は、C₁~C₆アルキルであり；R₄は、C₁~C₆アルキルであり；R₅は、C₁~C₆アルキルであり、R₆は、C₁~C₆アルキルもしくはC₁~C₆アルコキシであるか、又はR₅及びR₆は、一緒にになって、場合によりC₁~C₄アルキル、フェニルもしくはベンジルで置換されているテトラメチレン、ペンタメチレン、3-オキサ-1,5-ペンチレン又はCH₂CH₂O-C(O)-である)

50

に対応しうる。

【0009】

式A及びA₁の化合物は、ラセミ化合物又はエナンチオマーとしての式B：

【0010】

【化12】



10

【0011】

の化合物を、ラセミ化合物又はエナンチオマーとしての式C：

【0012】

【化13】



20

【0013】

(式中、R₁～R₄、R₅及びR₆は、上記で定義したとおりであり、Yは、C1、Br又はIであり、Zは、C1、Br又はIである)

の化合物と、アルカリ金属又はアルカリ土類金属が存在する状態で反応させることによって得ることができる。Y及びZは、好ましくはBr及び特にC1である。

【0014】

式Bの化合物は、欧洲特許第0678503-A号からわかる。式Cの化合物は、対応する炭酸エステル、アミド又はハロゲン化物のアミド化から調製することができる。トリアルキルアルミニウム又はジアルキルアルミニウムハロゲン化物が存在する状態での、例えば、塩化トリメチルアルミニウム又は塩化ジメチルアルミニウムを用いる、炭酸エステル及びアミンからのカルボキサミド生成は、S. M. Weinreb によって Org. Synthesis, VI (1998) の49ページに記載されている。炭酸エステルは、強塩基、例えば、アルカリ金属アミドが存在する状態でのtrans-1,3-ジハロゲンプロパン（例えば、trans-1,3-ジクロロプロパン）と対応する炭酸エステルとの反応によって得ることができる。

30

【0015】

特に、工業的方法に関して、式Bの化合物の立体選択的調製に申し分のない溶液は、まだ発見されていない。意外にも、今般、2-アルキル-3-フェニルプロピオン酸を、わずか三工程で、高収率で、立体選択的に調製することができることがわかった。適切に置換されたベンズアルデヒドを炭酸エステルと縮合させて、2-アルキル-3-ヒドロキシ-3-フェニルプロピオン酸エステルを生成する時、所望のジアステレオマーは、驚くべき高収率で、容易に単離することができる結晶性化合物として得ることができる。ヒドロキシ基を離脱基に転化させた後に、強塩基で脱離することによって、2-アルキル桂皮酸エステルが、驚くほど高い位置選択性で生成される。鹼化後に得られたカルボン酸を意外にも今度は均質系不斉水素化触媒が存在する状態で水素化して、事実上、エナンチオマー的に純粋な2-アルキル-3-フェニルプロピオン酸を生成することができる。その後、これらの酸をそれ自体知られている方法で還元して、エナンチオマー的に純粋なアルコールを生成し、そのアルコールからハロゲン化によって式Bの化合物を得ることができる。

40

【0016】

本発明の目的は、式I：

50

【0017】

【化14】



【0018】

(式中、R₁ 及び R₂ は、互いに独立して、H、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 アルコキシ - C₁ ~ C₆ アルキル、又はC₁ ~ C₆ アルコキシ - C₁ ~ C₆ アルキルオキシであり、及び R₃ は、C₁ ~ C₆ アルキルである) 10

の化合物の調製方法であって、

a) 式 I I :

【0019】

【化15】



20

【0020】

(式中、R₁ 及び R₂ は、上記で定義したとおりである)

の化合物を式 I I I :

【0021】

【化16】



30

【0022】

(式中、R₃ は、上記で定義したとおりである)

の化合物と反応させて、式 I V :

【0023】

【化17】



40

【0024】

(式中、R₇ は、C₁ ~ C₁₂ アルキル、C₃ ~ C₈ シクロアルキル、フェニル又はベンジルである)

の化合物を生成すること;

b) 式 I V の結晶性化合物を単離し、そのOH基を離脱基に転化させ、及び強塩基が存在する状態で離脱基を含む化合物を反応させて、式 V :

【0025】

【化18】



【0026】

の化合物を生成すること；

c) 式Vの炭酸エステルを加水分解して、式VI：

【0027】

【化19】



【0028】

のカルボン酸を生成すること；及び

d) 水素と、ルテニウム、ロジウム及びイリジウムの群からの金属を含み、キラル二座配位子が結合されている不斉水素化触媒としての触媒量の金属錯体とが存在する状態で、式VIのカルボン酸を水素化して、式Iの化合物を生成することを含む方法である。

【0029】

R₁ 及び R₂ は、直鎖状又は分岐鎖状アルキルであることができ、好ましくは、1～4個のC原子を含む。例には、メチル、エチル、n-及びi-プロピル、n-、i-及びt-ブチル、ペンチル及びヘキシルがある。

【0030】

R₁ 及び R₂ は、直鎖状又は分岐鎖状ハロゲンアルキルであることができ、好ましくは1～4個のC原子を含み、1又は2個のC原子が特に好ましい。例には、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、クロロメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチル、2-クロロエチル及び2,2,2-トリフルオロエチルがある。

【0031】

R₁ 及び R₂ は、直鎖状又は分岐鎖状アルコキシであることができ、好ましくは1～4個のC原子を含む。例には、メトキシ、エトキシ、n-及びi-プロピルオキシ、n-、i-及びt-ブチルオキシ、ペンチルオキシ及びヘキシルオキシがある。

【0032】

R₁ 及び R₂ は、直鎖状又は分岐鎖状アルコキシアルキルであることができる。このアルコキシ基は、好ましくは1～4個、及び特に1～2個のC原子を含み、このアルキル基は、好ましくは1～4個のC原子を含む。例には、メトキシメチル、1-メトキシエテ-2-イル、1-メトキシプロブ-3-イル、2-メトキシブト-4-イル、メトキシペンチル、メトキシヘキシル、エトキシメチル、1-エトキシエテ-2-イル、1-エトキシブロブ-3-イル、1-エトキシブト-4-イル、エトキシペンチル、エトキシヘキシル、プロピルオキシメチル、ブチルオキシメチル、1-プロピルオキシエテ-2-イル及び1-ブチルオキシエテ-2-イルがある。

【0033】

R₁ 及び R₂ は、直鎖状又は分岐鎖状C₁～C₆アルコキシ-C₁～C₆アルキルオキシであることができる。このアルコキシ基は、好ましくは1～4個、及び特に1～2個のC原子を含み、このアルキルオキシ基は、好ましくは1～4個のC原子を含む。例には、メトキシメチルオキシ、1-メトキシエテ-2-イルオキシ、1-メトキシブロブ-3-イルオキシ、1-メトキシブト-4-イルオキシ、メトキシペンチルオキシ、メトキシヘキシルオキシ、エトキシメチルオキシ、1-エトキシエテ-2-イルオキシ、1-エトキシ

10

20

30

40

50

プロブ - 3 - イルオキシ、1 - エトキシブト - 4 - イルオキシ、エトキシベンチルオキシ、エトキシヘキシリオキシ、プロピルオキシメチルオキシ、ブチルオキシメチルオキシ、1 - プロピルオキシエテ - 2 - イルオキシ及び1 - ブチルオキシエテ - 2 - イルオキシがある。

【0034】

好みの態様において、R₁は、メトキシ - C₁ ~ C₄アルキルオキシ又はエトキシ - C₁ ~ C₄アルキルオキシであり、R₂は、好みのメトキシ又はエトキシである。R₁が1 - メトキシプロブ - 3 - イルオキシであり、R₂がメトキシである式Iの化合物は、特に相当好み。

【0035】

R₃は、直鎖状又は分岐鎖状アルキルであることができ、好みの1 ~ 4個のC原子を含む。例には、メチル、エチル、n - 及びi - プロピル、n - 、i - 及びt - ブチル、ベンチル及びヘキシリルがある。好みの態様において、式Iの化合物中のR₃は、イソプロピルである。

【0036】

R₁がメトキシ - n - プロポキシであり、R₂がメトキシであり、R₃がイソプロピルである式Iの化合物は、特に好み。

【0037】

R₇は、好みのC₁ ~ C₆アルキルであり、C₁ ~ C₄アルキルが特に好み。一部の例には、メチル、エチル、n - プロピル及びn - ブチルがある。

【0038】

工程a)において用いられる式II及びIIIの出発化合物は知られており、又は知られている方法と類似した方法で調製することができる。式IIの化合物は、欧洲特許第0678503-A号に記載されている。この反応は、少なくとも当量の強塩基が存在する状態で、低温、例えば0 ~ 40°で有利に行われる。この反応は、溶媒(ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン及び特に適するジオキサンなどのエーテル)中でさらに好適に行われる。適する強塩基は、特に、アルカリ金属アルコラート及びリチウムジイソプロピルアミドなどの第二アミドである。

【0039】

式IVの所望のジアステレオマーが、驚くべきことに約75%まで生成される。式IVの化合物は、驚くべきことに結晶性であり、したがって、抽出及び結晶化による一切の実質的損失なしに容易に単離することができる。

【0040】

反応工程b)におけるOH基の脱離基への転化は、それ自体、知られている。カルボン酸もしくはスルホン酸、又はそれらの無水物との反応(アシル化)は、特に適している。カルボン酸の一部の例には、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、安息香酸、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸、メチルスルホン酸及びトリフルオロメチルスルホン酸がある。無水酢酸の使用は、特に功を奏することが判明している。脱離は、強塩基(カリウムt - ブチラート(特に適する)などのアルカリ金属アルコラート)が存在する状態で、好適に行われる。エーテルなどの溶媒の存在は、好適である。反応は、低温、例えば、0 ~ 40°で、有利に行われる。アシル化には、直接反応混合物中で脱離反応を行うことが有利である。脱離によって、驚くほど高い位置選択性で所望のZ異性体が導かれる。これらの異性体は、結晶性であり、したがって、抽出及び結晶化による一切の実質的損失なしに容易に単離することができる。収率は、80%を越える。

【0041】

工程c)における式VIのカルボン酸を生成するための式Vのエステルの加水分解は、一般に知られている反応である。加水分解は、式IIの化合物の単離及び精製後に行うことができる。工程b)の反応混合物に水を添加し、溶媒を蒸発除去して、アルカリ性又は酸性加水分解を行うのが好適である。式VIのカルボン酸は、結晶性であり、80%以上の収率で容易に単離することができる。

10

20

30

40

50

【0042】

均一系不斉水素化触媒を用いる、¹⁰ - 不飽和カルボン酸の工程d)における不斉水素化は、それ自体、知られており、例えば、E. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto (Eds.), Comprehensive Asymmetric Catalysis I to III, Springer Verlag, 1999の121~182ページに、John M. Brownによって記載されている。ルテニウム及びロジウム触媒が、特に有効である。その1, 2, 1, 3又は1, 4位のホスフィン基がC₂~C₄炭素鎖に結合されているキラルジ第三ジホスフィンが、多くの場合、配位子として用いられる。キラルジ第三ジホスフィンの骨組構造は、非環式、単環式又は多環式であることができる。ホスフィン基は、C₁~C₈アルキル、C₃~C₈シクロアルキル、C₆~C₁₂アリール、及びC₆~C₁₂アリール-C₁~C₄アルキルの群より選択される同じ又は異なる(好ましくは同じ)置換基で置換されうる。シクロアルキル及びアリールは、非置換であってもよいし、又はC₁~C₄アルキル、C₁~C₄アルコキシ、C₁~C₄フルオロアルキル又はC~C₁₂第二アミノで置換されていてもよい。適するホスフィン基には、ホスファニル、好ましくは、必要な場合には一方又は両方の位においてC₁~C₄アルキル又はC₁~C₄アルコキシで置換されている、5員のホスファニルもある。

【0043】

キラルジ第三ジホスフィンの一部の例は、(R₂Pは、例えば、必要な場合には置換されているジフェニルホスフィノ又はジシクロヘキシリホスフィノである)1, 2-ジ-R₂P-プロパン、2, 3-ジ-R₂P-ブタン、1, 2-ジ-R₂P-ノルボルナン又はノルボルナジエン、1, 2-ジ-R₂P-シクロペンタン、1, 2-ジ-R₂P-N-メチルピロリジン、2, 2-ジ-R₂P-ビフェニル又はビナフチル、2, 2-ジ-R₂P-6-メチル又は6, 6-ジメチルビフェニル、2, 2-ジ-R₂P-6-メトキシ又は6, 6-ジメトキシビフェニル、及び1-(R₂P-エチル)-2-R₂P-フェロセンである。

【0044】

良好な光学収率は、式VII又はVIIa:

【0045】

【化20】



【0046】

(式中、

M eは、ロジウムであり;

Yは、二つのオレフィン又は一つのジエンを表す;

Zは、C₁、B r又はIであり;

E⁻は、酸素酸又は錯体酸のアニオンであり; 及び

Lは、ホスフィン基が、ジホスフィン主鎖のC₂~C₄鎖に結合され、ジホスフィンが、ロジウム原子とともに5~7員環を形成するジ第三ジホスフィンの群からのキラル配位子である)

の金属錯体を用いて達成される。

【0047】

Yが、二つのオレフィンを表す場合、それらは、C₂~C₁₂オレフィンであることができ、C₂~C₆オレフィンが好ましく、C₂~C₄オレフィンは、特に好ましい。例には、プロパン、ブト-1-エン及び特にエチレンがある。ジエンは、5~12個、好ましくは5~8個のC原子を含むことができ、非環式、環式又は多環式ジエンであることができる。ジエンの二つのオレフィン基は、好ましくは、1又は2個のCH₂基によって連結される。例には、1, 3-ペントジエン、シクロpentadiエン、1, 5-ヘキサジエン、1

10

20

30

40

50

, 4 - シクロヘキサジエン、1 , 4 - 又は1 , 5 - ヘプタジエン、1 , 4 - 又は1 , 5 - シクロヘプタジエン、1 , 4 - 又は1 , 5 - オクタジエン、1 , 4 - 又は1 , 5 - シクロオクタジエン及びノルボルナジエンがある。Yは、好ましくは二つのエチレン又は1 , 5 - ヘキサジエン、1 , 5 - シクロオクタジエンもしくはノルボルナジエンを表す。

【0048】

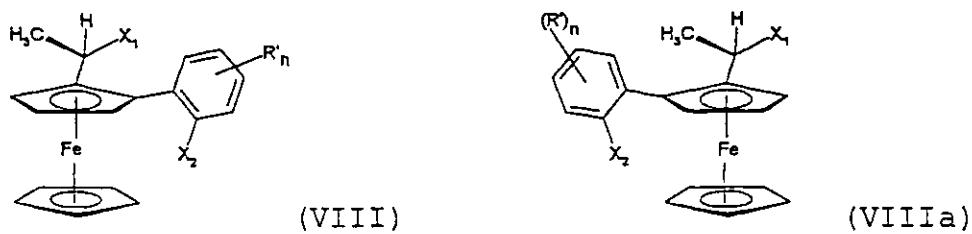
式VIIにおいて、Zは、好ましくはC1又はBrである。E₁の例は、ClO₄⁻、CF₃SO₃⁻、CH₃SO₃⁻、HSO₄⁻、BF₄⁻、B(フェニル)₄⁻、PF₆⁻、SbCl₆⁻、AsF₆⁻又はSbF₆⁻である。

【0049】

不斉触媒に既知配位子を用いて、最適化された条件のもとで、約80%eeまでの光学収率を達成することができる。意外にも、フェロセニル主鎖を有する新規配位子は、式VIIの化合物の不斉水素化に特に適することがわかった。式VII及びVIIaの金属錯体においてこれらの新規配位子を用いて、少なくとも95%eeの光学収率を達成することができる。これは、工業規模での製造についての実質的なコスト節約を意味する。したがって、工程d)において、式VIIII又はVIIIfa:

【0050】

【化21】



【0051】

(式中、

nは、0又は1~4の整数であり、Rは、C₁~C₄アルキル、-CF₃及びC₁~C₄アルコキシ基から選択される同じ又は異なる置換基を表し；及びX₁及びX₂は、互いに独立して、第二ホスフィノである)

の配位子を含む式VII及VIIaの金属錯体を用いることは、好ましい。

【0052】

アルキルとして、Rは、好ましくは1~2個のC原子を含むことができる。直鎖状アルキルが好ましい。アルキルとしてのRの例は、メチル、エチル、n-及びi-プロピル、n-、i-及びt-ブチルである。メチル及びエチルが好ましく、メチルは、特に好ましい。

【0053】

アルコキシとして、Rは、好ましくは1~2個のC原子を含むことができる。直鎖状アルコキシが好ましい。アルコキシとしてのRの例は、メトキシ、エトキシ、n-及びi-プロポキシ、n-、i-及びt-ブトキシである。メトキシ及びエトキシが好ましく、メトキシは、特に好ましい。

【0054】

X₁及びX₂基は、異なるか又は好ましくは同じであることができ、及び式PR₈R₉（式中、R₈及びR₉は、同じ又は異なり、及び分岐鎖状C₃~C₈アルキル、C₃~C₈シクロアルキル、又は非置換又は1~3個のC₁~C₄アルキル、C₁~C₄アルコキシもしくは-CF₃で置換されたフェニルである）

に対応する。

【0055】

X₁及びX₂が、PR₈R₉基である（R₈及びR₉は、各場合、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、フェニル又は1もしくは2個のメチル、メトキシもしくは-CF₃で置換されたフェニルである）場合、式VIIIfaの配位子が特に好ましい。

10

20

30

40

50

【 0 0 5 6 】

新規配位子は、それ自体知られている反応、又は米国特許第5,371,256-A号、米国特許第5,446,844-A号及び米国特許第5,583,241-A号に記載されているものなどの既知の反応に類似した反応によって調製される。他のホスフィン基を有する配位子を例に記載する方法に類似した方法で調製してもよい。

【 0 0 5 7 】

触媒として用いられる金属錯体は、別途調製し単離した化合物として添加してもよいし、反応前にインサイチューで生成し、その後、基質と混合して、水素化してもよい。単離金属錯体を用いる反応において追加の配位子を添加すること、又はインサイチューでの調製において過剰の配位子を用いることは、有利でありうる。過剰とは、例えば、調製に用いられる金属錯体を基準にして10モル以下、好ましくは0.001~5モルであることができる。10

【 0 0 5 8 】

工程d)は、低温又は高温、例えば、-20~150、好ましくは-10~100の温度で行うことができ、10~80の温度が特に好ましい。光学収率は、一般に、高温より低温でのほうが良い。

【 0 0 5 9 】

本発明の方法は、常圧又は好ましくは正圧のもとで行うことができる。圧力は、例えば、 $10^5 \sim 2 \times 10^7 \text{ Pa}$ (パスカル) の範囲でありうる。

【 0 0 6 0 】

触媒は、好ましくは、水素化されるべき化合物を基準にして0.0001~10mol%の量で用いられ、0.001~10mol%の範囲が特に好ましく、0.01~5mol%の範囲は、とりわけ好ましい。20

【 0 0 6 1 】

触媒の調製ならびに工程d)及び他の工程は、不活性溶媒が不在又は存在(この場合、一つの溶媒又は複数の溶媒の混合物を用いることができる)する状態で、行うことができる。適する溶媒は、例えば、脂肪族、シクロ脂肪族及び芳香族炭化水素(ベンタン、ヘキサン、石油エーテル、シクロヘキサン、メチルシクロヘキサン、ベンゼン、トルエン、キレン)、脂肪族ハロゲン化炭化水素(ジクロロメタン、クロロホルム、ジ-及びテトラクロロエタン)、ニトリル(アセトニトリル、プロピオニトリル、ベンゾニトリル)、エーテル(ジエチルエーテル、ジブチルエーテル、t-ブチルメチルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル、エチレングリコールジエチルエーテル、ジ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、ジオキサン、ジエチレングリコールモノメチル又はモノエチルエーテル)、ケトン(アセトン、メチルイソブチルケトン)、炭酸エステル及びラクトン(酢酸エチル又はメチル、バレロラクトン)、N-置換ラクタム(N-メチルピロリドン)、カルボキサミド(ジメチルアミド、ジメチルホルムアミド)、非環式尿素(ジメチルイミダゾリン)、スルホキシド及びスルホン(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キシド、テトラメチレンスルホン)、アルコール(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モノメチルエーテル、エチレングリコールモノエチルエーテル、ジエチレングリコールモノメチルエーテル)ならびに水である。溶媒は、単独で用いてもよいし、少なくとも二つの溶媒を併用してもよい。3040

【 0 0 6 2 】

反応は、共触媒、例えば、第四アンモニウムハロゲン化物(ヨー化テトラブチルアンモニウム)が存在する状態で、及び/又はプロトン酸、例えば、鉱酸が存在する状態で行うことができる。

【 0 0 6 3 】

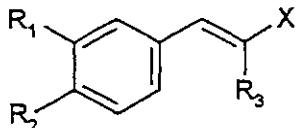
本発明の位置選択的及びエナンチオ選択性を用いて、式IIの化合物を基準にして少なくとも50重量%の収率で、すべての工程を経由して、式(B)の中間生成物を調製することができる。この高い総収率によって、本方法は、工業的使用に適する。50

【0064】

本発明のさらなる目的は、式IX：

【0065】

【化22】



(IX)

【0066】

(式中、R₁、R₂及びR₃は、前記で定義したとおりであり、Xは、-COOH基である)

の化合物(中間体)に関する。

【0067】

上記の態様及び選好は、R₁、R₂、及びR₃にあてはまる。

【0068】

以下の例は、本発明をさらに詳細に説明するものである。

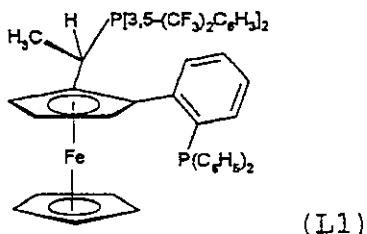
【0069】

A) 配位子の調製

例A1：

【0070】

【化23】



(L1)

【0071】

の調製

a) (R_c, S_p) - 2 - (2 - ブロモフェニル) - 1 - [1 - N, N - ジメチルアミノ)エチル]フェロセン、L2の調製

0 で、シクロヘキサン中のs - プチルリチウムの1.3モル溶液33ml(43mmol)を、32mlのテトラヒドロフラン(THF)中の10g(38.9mmol)の(+)-(R)-1-N,N-ジメチルアミノエチルフェロセン(L1)の脱気溶液に一滴ずつ添加した。30分後、まだ0 で、ジエチルエーテル中のZnCl₂の1モル溶液44mlを一滴ずつ添加した。その後、反応混合物を1時間、室温で攪拌した。1.4g(2mmol)の塩化ビス - ジフェニルホスフィノパラジウム(II)、及び50mlのTHF中の22.64g(80mmol)の2 - ブロモ - 1 - ヨードベンゼンの溶液を添加した後、反応混合物を3日間、還流下で加熱した。ロータリーエバポレーターを用いて溶媒を除去し、残渣をCH₂Cl₂に溶解して、水で抽出した。水性相を30mlのCH₂Cl₂で3回抽出し、混合有機相を20mlの水で2回洗浄した。MgSO₄を用いて乾燥させ、真空下で溶媒を除去した後、残渣を酸化アルミニウム90に基づくクロマトグラフィーに付した。60:1:3の比率の石油エーテルとエーテルとトリエチルアミンの混合物を移動相として用いた。収率は、4.65g(11.3mmol, 30%)になった。

【0072】

【表1】

10

20

30

40

¹H-NMR: δ 1.61 (d, J=7.0 Hz, 3H), 1.75 (s, 6H), 3.54 (q, J=7.0 Hz, 1H), 4.13 (s, 5H, Cp), 4.23-4.25 (m, 1H, Cp), 4.32-4.34 (m, 1H, Cp), 4.59-4.61 (m, 1H, Cp), 7.07-7.11 (m, 1H, Ph), 7.30-7.35 (m, 1H, Ph), 7.51-7.53 (m, 1H, Ph), 7.85-7.87 (m, 1H, Ph).

[α]²⁰ (nm): +75.9 ° (589), +61.4 ° (578), -45.4 ° (546) (c = 1, CHCl₃)

10

【0073】

b) (R_c, S_p) - 1 - [1 - (N,N-ジメチルアミノ)エチル] - 2 - (2-ジフェニルホスフィノフェニル)-フェロセン、L3の調製
- 40 で、シクロヘキサン中のs-ブチルリチウムの1.3モル溶液4.5mlを、25mlのTHF中の2g(4.87mmol)のL2の脱気溶液に一滴ずつ添加した。40分後、反応混合物を放置して室温まで温め、その後、1.1ml(6.6mmol)のジフェニルクロロホスフィンを一滴ずつ添加した。18時間後、30mlの飽和NaHC₃O₃溶液を添加した。有機相を分離除去し、水性相を20mlのCH₂Cl₂で2回抽出した。混合有機相を20mlの水で2回洗浄し、MgSO₄を用いて乾燥させた。真空下で溶媒を除去し、シリカゲル60を用いるクロマトグラフィー(石油エーテル/ジエチルアミン=95:5)に付した後、2.15g(4.16mmol、85.4%)の生成物を生じた。

【0074】

【表2】

¹H-NMR: δ 1.64 (d, J=7.0 Hz, 3H), 1.86 (s, 6H), 3.72 (q, J=7.0 Hz, 1H), 4.04-4.06 (m, 1H, Cp), 4.08 (s, 5H, Cp), 4.22 (m, 1H, Cp), 4.25 (m, 1H, Cp), 6.93-6.98 (m, 2H, Ph), 6.99-7.02 (m, 1H, Ph), 7.15-7.20 (m, 4H, Ph), 7.31-7.40 (m, 6H, Ph), 7.94-7.98 (m, 1H, Ph).

20

³¹P-NMR: δ -14.09.

30

[α]²⁰ (nm): -23.7 ° (589), -47.5 ° (578), -203.2 ° (546) (c = 1, CHCl₃).

【0075】

c) (R_c, S_p) - 1 - [1 - (N,N-ジメチルアミノ)エチル] - 2 - (2-ジフェニルホスフィニルフェニル)-フェロセン、L4の調製
15mlのアセトン中の1g(1.93mmol)のL3の溶液に、0.8mlの30% H₂O₂を一滴ずつ添加した。溶液を45分間、室温で攪拌し、その後、20mlの飽和Na₂S₂O₅溶液を添加した。25mlのCH₂Cl₂で3回抽出した後、混合有機相を20mlの水で2回洗浄し、MgSO₄を用いて乾燥させた。溶媒を真空下で除去し、酸化アルミニウム90を用いるクロマトグラフィーによって、生成物を精製した。80:20の比率の石油エーテルと酢酸エチルの混合物で溶離することによって、非極性不純物を除去し、その後、生成物をメタノールで溶離した。生成物990mg(1.86mmol、96%)の収量が得られた。

40

【0076】

【表3】

¹H-NMR: δ 1.67 (d, J=7.0 Hz, 3H), 2.03 (s, 6H), 4.04 (s, 5H, Cp), 4.04 (q, J=7.0 Hz, 1H), 4.09-4.11 (m, 1H, Cp), 4.21-4.23 (m, 1H, Cp), 4.26 (m, 1H, Cp), 7.05-7.11 (m, 1H, Ph), 7.18-7.23 (m, 1H, Ph), 7.28-7.33 (m, 2H, Ph), 7.34-7.43 (m, 3H, Ph), 7.48-7.60 (m, 4H, Ph), 7.65-7.71 (m, 2H, Ph), 8.10-8.13 (m, 1H, Ph).

³¹P-NMR: δ 31.67.

[α]²⁰ (nm): -160° (589), -200.6° (578), -449.4° (546) (c = 0.5, CHCl₃). 10

【0077】

d) (R_c, S_p) - 1 - {1 - [ビス-(ビス-3,5-トリフルオロメチルフェニル)ホスフィノ]エチル} - 2 - (2-ジフェニルホスフィニルフェニル)フェロセン、L 6 の調製

15 ml の新しく蒸留した酢酸中の 1.25 g (2.35 mmol) の L 4 の脱氣溶液に、1.6 g (3.5 mmol) のビス-(3,5-トリフルオロメチルフェニル)ホスフィンを添加した。その後、反応混合物を3日間、100℃で攪拌した。真空下で溶媒を除去し、残渣をCH₂Cl₂に溶解して、酸化アルミニウム90に基づくクロマトグラフィーに付した。ヘキサンでの溶離によって非極性不純物を除去し、その後、99:1の比率のCH₂Cl₂とメタノールの混合物で溶離することによって、2.09 g (2.21 mmol、88.9%) の生成物を生じた。二つのジアステレオマーを6:1の比率(³¹P-NMRによって測定)で生じたが、これらを分離しなかった。¹H-NMRデータは、主異性体のものである。 20

【0078】

【表4】

¹H-NMR: δ 1.32 (dd, J₁=6.1 Hz, J₂=6.8 Hz, 3H), 3.47 (m, 1H, Cp), 3.79 (dq, J₁=2.8 Hz, J₂=7.1 Hz, 1H), 3.96 (t, J=2.8 Hz, Cp), 4.08 (s, 5H, Cp), 5.03 (m, 1H, Cp), 7.1-7.15 (m, 2H, Ph), 7.20-7.30 (m, 3H, Ph), 7.42-7.53 (m, 3H, Ph), 7.56-7.75 (m, 8H, Ph), 7.86 (s, 2H, Ph), 8.24-8.28 (m, 1H, Ph). 30

³¹P-NMR: main component: δ 4.63, 30.29; secondary component: δ 4.77, 29.67.

【0079】

e) (R_c, S_p) - 1 - {1 - [ビス-(ビス-3,5-トリフルオロメチルフェニル)ホスフィノ]エチル} - 2 - (2-ジフェニルホスフィノフェニル)フェロセン、L 1 の調製

20 ml のTHF中の1.97 g (2.08 mmol) の L 6 の脱氣溶液に、9.2 ml のポリメチルヒドロシロキサン及び5.04 ml のTi(Oi-プロピル)₄を添加した。反応混合物を還流下で18時間加熱し、この間に、溶液は、暗紫色に変わった。その後、15 ml のヘキサンを添加し、さらに2時間、還流下で加熱した。反応混合物をさらに何の調製もせずに酸化アルミニウムカラムにかけて、90:10:1の比率の石油エーテルと酢酸エチルとメタノールの混合物で生成物を溶離した。収量は、1.78 g (1.91 mmol、91.8%) になった。シリカゲルを用いるクロマトグラフィーによって二つのジアステレオマーを分離した。80:20の比率の石油エーテルとCH₂Cl₂の混合物を移動相として用いた。 40

【0080】

【表5】

¹H-NMR: δ 1.32 (dd, $J_1=6.1$ Hz, $J_2=6.8$ Hz, 3H), 3.29 (s, 1H, Cp), 3.66 (dq, $J_1=J_2=7.1$ Hz, 1H), 3.86 (m, 1H, Cp), 4.02 (t, $J=2.5$ Hz, 1H, Cp), 4.16 (s, 5H, Cp), 7.06-7.11 (m, 2H, Ph), 7.13-7.19 (m, 3H, Ph), 7.25-7.29 (m, 2H, Ph), 7.38-7.50 (m, 6H, Ph), 7.59 (d, $J=4.0$ Hz, 2H, Ph), 7.80 (s, 1H, Ph), 7.90 (s, 1H, Ph), 7.97 (d, $J=6.1$ Hz, 2H, Ph), 8.12-8.15 (m, 1H, Ph).

³¹P-NMR: main component: δ -14.04 (d, $J=23.5$ Hz), 3.55 (d, $J=23.5$ Hz); secondary component: δ -15.19 (d, $J=28.5$ Hz), -5.16 (d, $J=28.5$ Hz).

$[\alpha]_{20}$ (nm): -0.88 (589), -7.72 (578), -52.8 (546) ($c=0.57$, CHCl₃).

10

20

40

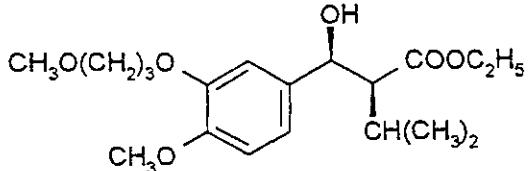
【0081】

B) (R)-3-[4-(CH₃O(CH₂)₃O)-3-(CH₃O(CH₂)₃O)-フェン-1-イル]-2-イソプロピルプロピオン酸の調製

例B1:

【0082】

【化24】



(B1)

【0083】

30

の調製

436mlのジイソプロピルアミンと2.6lのテトラヒドロフランの溶液を-20℃に冷却し、1.234lのn-ヘキシリチウム(ヘキサン中2.5M)を15分間かけて一滴ずつ添加した。1.7lのテトラヒドロフラン中の368gのイソ吉草酸エチルの溶液を-20℃で15分間かけて一滴ずつ添加した。さらに10分後、1.7lのテトラヒドロフラン中の584gの4-メトキシ-3-(3-メトキシ-プロポキシ)ベンズアルデヒド(欧州特許第0678503号)の溶液を一滴ずつ添加し、-20℃で40分間攪拌した。その後、2.15lの塩化アンモニウム飽和水溶液を一滴ずつ添加し、酢酸エチル(2×8l)で抽出した。有機相を0.5Nの塩酸(1×4.3l)、水(1×4.4l)及びブライン(1×4.4l)で連続して洗浄した。硫酸ナトリウム(1.6kg)を用いて混合有機相を乾燥させ、濾過して、ロータリーエバボレータ内で煮詰めた。酢酸エチル(1l)及びヘキサン(111)からの結晶化によって、残渣から標記化合物B1を得た(656g、72%)：

【0084】

【表6】

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 0.90 - 1.04 (m, 9H), 1.97 (m, 2H), 2.32 (m, 1H), 2.58 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.50 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.82 (q, 2H), 3.98 (m, 2H), 4.57 (m, 1H), 5.30 (d, 1H), 6.75 - 6.90 (m, 3H) ppm.

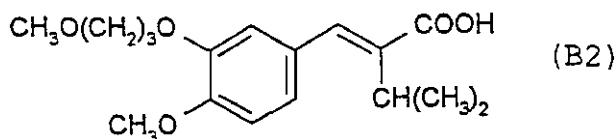
【0085】

例B2:

【0086】

【化25】

10



【0087】

の調製

3.21のテトラヒドロフラン中の649g（含有率：98.3%）のB1及び11.0gの4-ジメチルアミノピリジンの溶液を0に冷却して、187.2mlの無水酢酸を一滴ずつ添加し、その後、反応混合物を1時間攪拌した。4.41のテトラヒドロフラン中の606gのカリウムt-ブチラートの溶液を-2~0で30分間かけて一滴ずつ添加し、その後、0で2時間攪拌した。2lの水を添加し、35で7.61のテトラヒドロフランを蒸留除去した後、6.51のエタノール及び0.91の2N KOHをその水性残渣に添加した。得られた混合物を還流下で20時間攪拌した。反応溶液を冷まし、蒸発によって濃縮した。0で、7.2lのt-ブチルメチルエーテル及び3lの2N HClをその残渣に添加した。有機相を分離除去し、水性相を再び7.2lのt-ブチルメチルエーテルで抽出した。その後、有機相を7.2lの水及び7.2lのブラインで連続して洗浄した。硫酸マグネシウム(2kg)を用いて混合有機相を乾燥させ、濾過して、ロータリーエバボレータ内で濃縮した。ジイソプロピルエーテル(2.4l)及びヘキサン(2.4l)からの結晶化によって、残渣から470gの粗標記化合物を得た。ジイソプロピルエーテル(2l)及びヘキサン(2l)からの再結晶化後、純粋な標記化合物B2(454.3g、81.8%)を得た：

【0088】

【表7】

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 1.22 (d, 6H), 1.97 (m, 2H), 3.14 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.50 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 4.02 (m, 2H), 6.90 - 7.05 (m, 3H), 7.42 (s, 1H), COOH (exchanged) ppm.

20

30

30

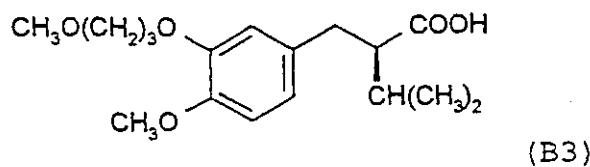
【0089】

例B3:

【0090】

【化26】

40



【0091】

の調製

排気及びアルゴンでのバージを繰り返すことによって、アルゴン雰囲気下で、マグネチックスターラーを備えたフラスコに、5.83 mg (0.0156 mmol) の [Rh(NBD)₂]BF₄ 及び 15.3 mg (0.0164 mmol) の L₁ を入れた。その後、20 mL の脱氣メタノールを添加して、15分間攪拌した後、サイドストップコックを装着し、アルゴンでフラッシュした 250 mL フラスコに、24 g (0.078 mol) の B₂ 及び 140 mL の脱氣メタノールを導入した。穏やかに加熱しながら、均質溶液が生成されるまで攪拌を継続した。溶液を、アルゴンカバーのもと、加圧下で、鋼製毛管を通して 300 mL の鋼製オートクレープに押し込んだ。3回のバージサイクル (アルゴン 20 bar / 水素 20 bar) で、水素圧を最終的に 50 bar に増加した。水素化は、スターのスイッチを入れることによって開始させ、室温で行った。反応は、水素の消費 (水素のレザバー内の圧力の降下) によって起こった。8時間の反応時間の後、HPLC (方法 1) によって全転化を測定した。反応混合物を蒸発によって濃縮して、粗標記化合物 B₃ をわずかに黄色がかった油として得た (24 g、定量的) : HPLC (方法 2) 光学收率 > 95% R - 異性体 :

【0092】

【表 8】

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ):

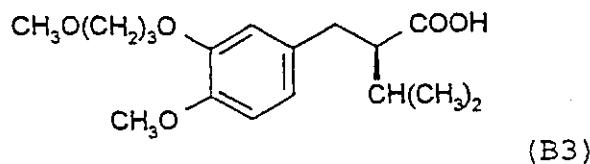
1.03 (m, 6H), 1.95 (m, 1H), 2.07 (m, 2H), 2.48 (m, 1H), 2.81 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.60 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 4.10 (m, 2H), 6.70 - 6.80 (m, 3H) ppm.

【0093】

例 B₄ :

【0094】

【化 27】



【0095】

の調製

排気及びアルゴンでのバージを繰り返すことによって、アルゴン雰囲気下で、マグネチックスターラーを備えたフラスコに、1.50 mg (0.0024 mmol) の [Rh(NOCOCF₃)₂] 及び 4.75 mg (0.0051 mmol) の L₁ を入れた。その後、5 mL の脱氣メタノールを添加して、15分間攪拌した後、サイドストップコックを装着し、アルゴンでフラッシュした 50 mL フラスコに、3.0 g (9.73 mmol) の B₂ 及び 15 mL の脱氣メタノールを導入した。穏やかに加熱しながら、均質溶液が生成されるまで攪拌を継続した。溶液を、アルゴンカバーのもと、加圧下で、鋼製毛管を通して 50 mL の鋼製オートクレープに押し込んだ。3回のバージサイクル (アルゴン 20 bar / 水素 20 bar) で、水素圧を最終的に 20 bar に増加した。水素化は、

10

20

30

40

50

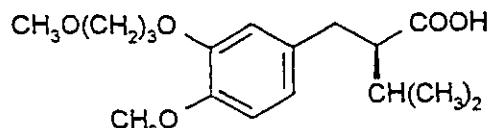
スターラーのスイッチを入れることによって開始させ、室温で行った。反応は、水素の消費（水素のレザバー内の圧力の降下）によって起こった。20時間の反応時間の後、全転化を測定した。光学収率は、>95% (R) - 化合物になった。

【0096】

例B5:

【0097】

【化28】



(B3)

10

【0098】

の調製

排気及びアルゴンでのバージを繰り返すことによって、アルゴン雰囲気下で、マグネチックスターラーを備えたフラスコに、1.50mg (0.0024mmol) の [Rh(NBD)(OOCCH₃)₂] 及び 4.75mg (0.0051mmol) の L1 を入れた。
その後、5ml の脱気トルエンを添加して、15分間攪拌した後、サイドストップコックを装着し、アルゴンでフラッシュした 50ml フラスコに、150mg (0.486mmol) の B2 及び 15ml の脱気トルエンを導入した。穏やかに加熱しながら、均質溶液が生成されるまで攪拌を継続した。溶液を、アルゴンカバーのもと、加圧下で、鋼製毛管を通して 50ml の鋼製オートクレーブに押し込んだ。3回のバージサイクル (アルゴン 20bar / 水素 20bar) で、水素圧を最終的に 100bar に増加した。水素化は、スターラーのスイッチを入れることによって開始させ、室温で行った。反応は、水素の消費（水素のレザバー内の圧力の降下）によって起こった。72時間の反応時間の後、全転化を測定した。光学収率は、95% (R) - 化合物になった。

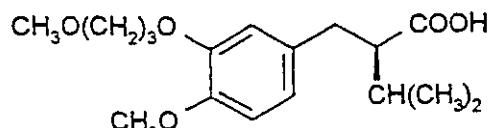
20

【0099】

例B6:

【0100】

【化29】



(B3)

30

【0101】

の調製

手順は、例 B5 に記載したものと同様であった。触媒の調製のために、1.5mg (0.004mmol) の [Rh(NBD)Cl]₂ 及び 3.86mg (0.004mmol) の (2S,4S)-N-(t-ブチルオキシカルボニル)-4-(ジシクロヘキシリルホスフィノ)-2-(ジフェニルホスフィノメチル)ピロリジンを用いた。0.205g (0.65mmol) の遊離体 B2 を 10ml のトルエン中で水素化した。水素圧 60bar 及び 50°で 20 時間後、反応を停止させ、転化及びエナンチオマー純度を測定した。転化は、98.9% になり、光学収率は、80% ee であった。

40

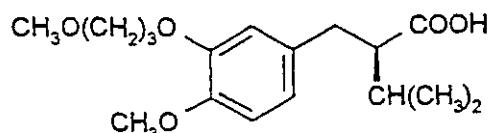
【0102】

例B7:

【0103】

【化30】

50



(B3)

【0104】

の調製

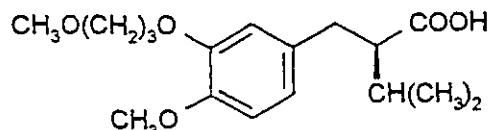
手順は、例B6に記載したものと同様であり、2.2mg(0.01mmol)の[Rh(NBD)Cl]₂及び9.6mg(0.01mmol)の(R)-1,1-(ジ-3,4,5-メトキシフェニルホスフィノ)-6,6-ジ-メトキシビフェニルを触媒の調製のために用いた。0.304g(0.99mmol)の遊離体B2を10mlのトルエン中で水素化した。水素圧60bar及び50で18時間の反応時間の後、転化は、93.5%になり、光学収率は、73.5%eeであった。

【0105】

例B8:

【0106】

【化31】



(B3)

20

【0107】

の調製

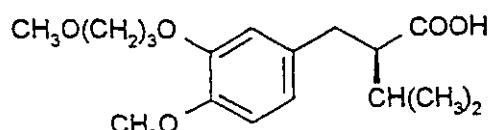
手順は、例B6に記載したものと同様であり、3.0mg(0.01mmol)の[Rh(NBD)Cl]₂及び6.19mg(0.01mmol)の(R)-(S)-1-[1-[ビス-(ビス-t-ブチルフェニル)ホスフィノ]エチル]-2-(ジフェニルホスフィノ)フェロセンを触媒の調製のために用いた。0.227g(0.74mmol)の遊離体B2を10mlのトルエン中で水素化した。水素圧60bar及び30で90時間の反応時間の後、転化は、98.6%になり、光学収率は、49%eeであった。

【0108】

例B9:

【0109】

【化32】



(B3)

40

【0110】

の調製

排気及びアルゴンでのバージを繰り返すことによって、アルゴン雰囲気下で、501の鋼製オートクレープに251のメタノールを入れた。その後、アルゴンのもとで12.00kgのB2を添加した。その懸濁液をアルゴン(2bar)のもとで50に加熱し、35に冷却して、脱気した。排気及びアルゴンでのバージを繰り返すことによって、アルゴン雰囲気下で、マグネチックスターーラーを備えたフラスコに、2.634g(6.486mmol)の[Rh(COD)₂]BF₄及び6.337g(6.810mmol)の

50

L 1を入れた。その後、700 mlの脱気メタノールを添加し、45分間攪拌した。この触媒溶液を、アルゴン雰囲気のもとで、鋼製毛管を通して鋼製オートクレープに押し込んだ。3回のバージサイクル（アルゴン20 bar / 水素20 bar）で、水素圧を50 barに增加了。水素化は、スターラーのスイッチを入れることによって開始させ、35で行った。水素の消費（水素のレザバー内の圧力の降下）によって反応をモニターした。21時間（水素の吸収15時間）の反応時間の後、HPLC（方法1）によって全転化を測定した。反応混合物を蒸発によって濃縮して、粗標記化合物B3をわずかに黄色がかった油として得た（12.08 kg、定量的）：HPLC（方法2）光学收率 > 95% R - 異性体。

【0111】

10

転化及び光学收率の測定

HPLC分析のために、B1及びB2を誘導体化した（それぞれのメチルエステルの調製）：ジエチルエーテル中の残渣のサンプルを過剰なジエチルエーテル中のジアゾメタンと混合した。その後、溶媒を蒸発除去し、得られた残渣が対応するメチルエステルであった。

【0112】

方法1（転化の測定）：カラム HP Hyper sil BDS-C 18 125 x 4 mm；アセトニトリル及び水 5% ~ 100%；40分流量：0.8 ml。

【0113】

方法2（光学收率の測定）：カラム：Daiichi OJ-R 0.45 x 15 cm；溶媒 アセトニトリル30%及び水70%。

20

【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
10 January 2002 (10.01.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/02500 A1(51) International Patent Classification⁷: C07C 67/293. (81) Designated States (*initials*): AE, AG, AI, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CL, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, IL, IS, FL, GB, GD, GE, GH, GM, IR, HU, ID, IL, IN, IS, IP, KH, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SL, SK, SL, TI, TM, TR, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(21) International Application Number: PCT/CH01/00397

(22) International Filing Date: 26 June 2001 (26.06.2001)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Date: 13/17/00 3 July 2000 (05.07.2000) CH

(71) Applicant (*for all designated States except US*):

SPEEDEL PHARMA AG [CH/CH]; Hirschgässlein 11, CH 4051 Basel (CH).

(72) Inventors: and

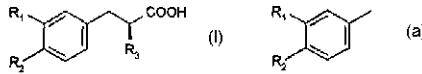
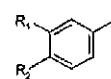
(75) Inventors/Applicants (*for US only*): HEROLD, Peter [CH/CH]; Unterer Rheinweg 24, CH 4057 Basel (CH); STUTZ, Stefan [CH/CH]; Reichensteinerstrasse 19, CH 4053 Basel (CH).

(74) Agent: R.A. EGLI & CO., Urneggstrasse 4, Postfach, CH 8034 Zurich (CH).

(54) Designated States (*regional*): ARIPO patent (GH, GL, KE, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZW), European patent (AM, AZ, BY, EG, KZ, MD, RU, TI, TM), European patent (AL, BE, CL, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IL, LU, MC, NL, PL, SE, TR), OAPI patent (BJ, BJ, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, NN, TD, TG).Published:
*with international search report
before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments**For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guide-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.*

WO 02/02500 A1

(54) Title: PREPARATION OF (R)-2 ALKYL-3 PHENYLPROPIONIC ACIDS

(57) Abstract: Compounds of formula (I), wherein R₁ and R₂ are, independently of one another, H, C₁-Calkyl, C₂-Chalogenalkyl, C₂-Calkoxy, C₂-Calkoxy-C₁-Calkyl, or C₁-Calkoxy-C₁-Calkyl, and R₃ is C₁-Calkyl, are obtainable in highyields by stereoselective addition of R₃-substituted propionic acid esters to R₁- and R₂-substituted benzaldehydes of formula R-CHO to form corresponding 3-R-3-hydroxy-2-R₃-propionic acid esters, conversion of the OH group to a leaving group, subsequent regioselective elimination to form 3 R, 2 R₃ propionic acid esters, and their hydrolysis to form corresponding propionic carboxylic acids and their enantioselective hydrogenation, wherein R is (a).

WO 02/02500

PCT/CH01/00397

- 1 -

Preparation of (R)-2-alkyl-3-phenylpropionic acids

The invention relates to a stereoselective process for the preparation of (R)-2-alkyl-3-phenyl-propionic acids and intermediate products obtained in the process steps.

5

In EP-A-0 678 503, δ -amino- γ -hydroxy- ω -aryl-alkanecarbox-amides are described which exhibit renin-inhibiting properties and could be used as antihypertensive agents in pharmaceutical preparations. The manufacturing processes 10 described are unsatisfactory in terms of the number of process steps and yields and are not suitable for an industrial process. A disadvantage of these processes is also that the total yields of pure diastereomers that are obtainable are too small.

15

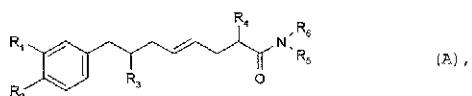
In a new process, one starts from 2,7-dialkyl-8-aryl-4-octenoyl amides, whose double bond is simultaneously halogenated in the 5-position and hydroxylated in the 4-position under lactonization, then the halogen is 20 substituted by azide, the lactone amidated and the azide then transferred to the amine group. The desired alkanecarboxamides are obtained with the new process both in high total yields and in a high degree of purity, and selectively pure diastereomers can be prepared. The 25 halolactonization of process step a), the azidation of process step b), and the azide reduction of process step d) are described by P. Herold in the Journal of Organic Chemistry, Vol. 54 (1989), pages 1178-1185.

30 The 2,7-dialkyl-8-aryl-4-octenoyl amides may correspond for example to formula A,

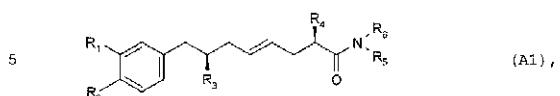
WO 02/02500

PCT/CH01/00397

- 2 -



and especially to formula A1.



wherein R₁ and R₂ are, independently of one another, H, C₁-C₆alkyl, C₁-C₆halogenalkyl, C₁-C₆alkoxy, C₁-C₆alkoxy-C₁-C₆alkyl, or C₁-C₆alkoxy-C₁-C₆alkyloxy, R₃ is C₁-C₆alkyl, R₄ is C₁-C₆alkyl, R₅ is C₁-C₆alkyl or C₁-C₆alkoxy, or R₅ and R₆ together are tetramethylene, pentamethylene, 3-oxa-1,5-pentylene or -CH₂CH₂O-C(O)- substituted if necessary with C₁-C₆alkyl, phenyl or benzyl.

15 The compounds of formulae A and A1 are obtainable by reacting a compound of formula B



20 as racemate or enantiomer, with a compound of formula C, as racemate or enantiomer,



WO 02/02500

PCT/CH01/00397

- 3 -

wherein R₁ to R₄, R₅ and R₆ are as defined above, Y is Cl, Br or I and Z is Cl, Br or I, in the presence of an alkali metal or alkaline earth metal. Y and Z are preferably Br and especially Cl.

5

The compounds of formula B are known from EP-A-0 678 503. The compounds of formula C may be prepared from amidation of the corresponding carbonic esters, amides, or halides. The formation of carboxamides from carbonic esters and amines in 10 the presence of trialkyl aluminium or dialkyl aluminium halide, for example using trimethyl aluminium or dimethyl aluminium chloride, is described by S. M. Weinreb in Org. Synthesis, VI, page 49 (1988). The carbonic esters are obtainable by the reaction of trans-1,3-dihalogenpropene 15 (for example, trans-1,3-dichlorepropene) with corresponding carbonic esters in the presence of strong bases, for example alkali metal amides.

A satisfactory solution for the stereoselective preparation 20 of compounds of formula B has not yet been found, especially with regard to an industrial process. Surprisingly it has now been found that 2-alkyl-3-phenylpropionic acids can be stereoselectively prepared with high yields in only three process steps. When suitably substituted benzaldehydes are 25 condensed with carbonic esters to form 2-alkyl-3-hydroxy-3-phenylpropionic acid esters, the desired diastereomers are obtainable in surprisingly high yields mostly as crystalline compounds which can be readily isolated. After conversion of the hydroxy group to a leaving group, 2-alkylcinnamic acid 30 esters are then formed by elimination with strong bases with surprisingly high regioselectivity. The carboxylic acids obtained after saponification can in turn be surprisingly hydrogenated in the presence of homogeneous, asymmetric 35 hydrogenation catalysts to form practically enantiomer-pure 2-alkyl-3-phenylpropionic acids. These acids can then be

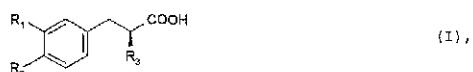
WO 02/02500

PCT/CH01/00397

- 4 -

reduced in a manner known per se to form enantiomer-pure alcohols, from which the compounds of formula B are obtainable by halogenation.

5 The object of the invention is a process for the preparation of compounds of formula I,



10 wherein R₁ and R₂ are, independently of one another, H, C₁-C₆alkyl, C₁-C₆halogenalkyl, C₁-C₆alkoxy, C₁-C₆alkoxy-C₁-C₆alkyl, or C₁-C₆alkoxy-C₁-C₆alkyloxy, and R₃ is C₁-C₆alkyl, comprising

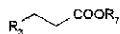
a) the reaction of a compound of formula II

15



wherein R₁ and R₂ are as defined above, with a compound of formula III,

20 (III),



wherein R₃ is as defined above, to form a compound of IV,



25

wherein R₇ is C₁-C₆alkyl, C₃-C₆cycloalkyl, phenyl or benzyl,

WO 02/02500

PCT/CH01/00397

- 5 -

b) the isolation of the crystalline compound of formula IV, the conversion of the OH group to a leaving group, and the reaction of a compound containing a leaving group in the presence of a strong base to form a compound of formula V,

5



c) the hydrolysis of carbonic esters of formula V to form the carboxylic acid of formula VI,

10



d) the hydrogenation of the carboxylic acid of formula VI in the presence of hydrogen and catalytic quantities of a metal complex as asymmetric hydrogenation catalyst, comprising metals from the group of ruthenium, rhodium and iridium, to which the chiral bidentate ligands are bonded, to form a compound of formula I.

20 R₁ and R₂ may be a linear or branched alkyl and preferably comprise 1 to 4 C atoms. Examples are methyl, ethyl, n- and i-propyl, n-, i- and t-butyl, pentyl and hexyl.

25 R₁ and R₂ may be a linear or branched halogenalkyl and preferably comprise 1 to 4 C atoms, 1 or 2 C atoms being especially preferred. Examples are fluoromethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, chloromethyl, dichloromethyl, trichloromethyl, 2-chloroethyl and 2,2,2-trifluoroethyl.

30

WO 02/02500

PCT/CH01/00397

- 6 -

R₁ and R₂ may be a linear or branched alkoxy and preferably comprise 1 to 4 C atoms. Examples are methoxy, ethoxy, n- and i-propyloxy, n-, i- and t-butyloxy, pentyloxy and hexyloxy.

5

R₁ and R₂ may be a linear or branched alkoxyalkyl. The alkoxy group preferably comprises 1 to 4 and especially 1 or 2 C atoms, and the alkyl group preferably comprises 1 to 4 C atoms. Examples are methoxymethyl, 1-methoxyeth-2-yl, 10 1-methoxyprop-3-yl, 1-methoxybut-4-yl, methoxypentyl, methoxyhexyl, ethoxymethyl, 1-ethoxyeth-2-yl, 1-ethoxyprop-3-yl, 1-ethoxybut-4-yl, ethoxypentyl, ethoxyhexyl, propyloxymethyl, butyloxymethyl, 1-propyloxyeth-2-yl and 1-butyloxyeth-2-yl.

15

R₁ and R₂ may be linear or branched C₁-C₄alkoxy-C₁-C₄alkyloxy. The alkoxy group preferably comprises 1 to 4 and especially 1 or 2 C atoms, and the alkyloxy group preferably comprises 1 to 4 C atoms. Examples are methoxymethyloxy, 1-methoxyeth-2-yloxy, 1-methoxyprop-3-yloxy, 1-methoxybut-4-yloxy, methoxypentyloxy, methoxyhexyloxy, ethoxymethyloxy, 1-ethoxyeth-2-yloxy, 1-ethoxyprop-3-yloxy, 1-ethoxybut-4-yloxy, ethoxypentyloxy, ethoxyhexyloxy, propyloxymethyloxy, butyloxymethyloxy, 1-propyloxyeth-2-yloxy and 1-butyloxyeth-2-yloxy.

In a preferred embodiment, R₁ is methoxy-C₁-C₄alkyloxy or ethoxy-C₁-C₄alkyloxy, and R₂ is preferably methoxy or ethoxy. Quite especially preferred are compounds of formula I, 30 wherein R₁ is 1-methoxyprop-3-yloxy and R₂ is methoxy.

R₃ may be a linear or branched alkyl and preferably comprise 1 to 4 C atoms. Examples are methyl, ethyl, n- and i-propyl, n-, i- and t-butyl, pentyl and hexyl. In a preferred 35 embodiment, R₃ in compounds of formula I is isopropyl.

WO 02/02500

PCT/CH01/00397

- 7 -

Especially preferred are compounds of formula I wherein R₁ is methoxy-n-propoxy, R₂ is methoxy and R₃ is isopropyl.

R₁ is preferably C₁-C₆alkyl, C₁-C₆alkyl being especially preferred; some examples are methyl, ethyl, n-propyl and n-butyl.

The starting compounds of formulae II and III used in process step a) are known or can be prepared in a manner similar to known processes. Compounds of formula II are described in EP-A 0 678 503. The reaction is advantageously carried out at low temperatures, for example 0-40°C, in the presence of at least equivalent quantities of strong bases. The reaction is further expediently carried out in a solvent, ethers such as diethyl ether, tetrahydrofuran and dioxane being especially suitable. Suitable strong bases are in particular alkali metal alcoholates and secondary amides, such as lithium diisopropylamide.

20 The desired diastereomer of formula IV is surprisingly formed up to about 75%. The compounds of formula IV are surprisingly crystalline and can therefore be readily isolated without any substantial losses by means of extraction and crystallization.

25 The conversion of the OH group to a leaving group in reaction step b) is known per se. Reaction with carboxylic acids or sulfonic acids, or their anhydrides (acylation), is especially suitable. Some examples of carboxylic acids are 30 formic acid, acetic acid, propionic acid, benzoic acid, benzenesulfonic acid, toluenesulfonic acid, methylsulfonic acid and trifluoromethylsulfonic acid. The use of acetic acid anhydride has proved especially successful. The elimination is expediently carried out in the presence of 35 strong bases, alkali metal alcoholates such as potassium t-butyrate being especially suitable. The presence of solvents

WO 02/02500

PCT/CH01/00397

- 8 -

such as ethers is expedient. The reaction is advantageously carried out at low temperatures, for example 0-40°C. It is of advantage to conduct the elimination reaction directly in the reaction mixture for acylation. The elimination leads to 5 the desired Z isomers with surprisingly high regioselectivity. These isomers are crystalline and can therefore be readily isolated without any substantial losses by means of extraction and crystallization. The yields are above 80%.

10 Hydrolysis of the ester of formula V to form the carboxylic acids of formula VI in process step c) is a generally known reaction. The hydrolysis may be carried out after isolation and purification of the compound of formula III. It is 15 expedient to add water to the reaction mixture of process step b), to evaporate off the solvent and then to carry out alkaline or acidic hydrolysis. The carboxylic acids of formula VI are crystalline and can be readily isolated in yields of 80% or more.

20 The asymmetric hydrogenation in process step d) of α,β-unsaturated carboxylic acids with homogeneous, asymmetric hydrogenation catalysts is known per se and described for example by John M. Brown in E. Jacobsen, A. Pfaltz, H. 25 Yamamoto (Eds.), Comprehensive Asymmetric Catalysis I to III, Springer Verlag, 1999, pages 121 to 182. Especially effective are ruthenium and rhodium catalysts. Chiral ditertiary diphosphines whose phosphine groups in the 1,2, 30 1,3 or 1,4 position are bonded to a C₂-C₄carbon chain are often used as ligands. The skeletal structures of the chiral ditertiary diphosphines may be acyclic, monocyclic or polycyclic. The phosphine groups may be substituted with the same or with different, preferably the same, substituents selected from the group of C₁-C₆alkyl, C₃-C₆cycloalkyl, C₆- 35 C₁₂aryl, and C₆-C₁₂aryl-C₁-C₄alkyl. Cycloalkyl and aryl may be unsubstituted or substituted with C₁-C₄alkyl, C₁-C₄alkoxy,

WO 02/02500

PCT/CH01/00397

- 9 -

C₁-C₄fluoroalkyl or C-C₁₂secondary amino. Suitable phosphine groups are also phosphanyl, preferably five-member phosphanyl, which if necessary is substituted in one or both α -positions with C₁-C₄alkyl or C₁-C₄alkoxy.

5

Some examples of chiral ditertiary diphosphines are (R",P is for example diphenylphosphino or dicyclohexylphosphino, substituted if necessary) 1,2-Di-R"zP-propane, 2,3-Di-R"zP-butane, 1,2-Di-R"zP-norbornane or -norbornadiene, 1,2-Di-10 R"zP-cyclopentane, 1,2-Di-R"zP-N-methylpyrrolidine, 2,2'-Di-R"zP-biphenyl or -binaphthyl, 2,2'-Di-R"zP-6-methyl or -6,6'-dimethylbiphenyl, 2,2'-Di-R"zP-6-methoxy or -6,6'-dimethoxybiphenyl, and 1-(α -R"zP-ethyl)-2-R"zP-ferrocene.

15 Good optical yields are achieved using metal complexes of formula VII or VIIa,



20 wherein

Me is rhodium;

Y stands for two olefins or one diene;

Z is Cl, Br or I;

E⁻ is the anion of an oxygen acid or a complex acid; and

25 L is a chiral ligand from the group of ditertiary diphosphines, in which the phosphine groups are bonded to a C₂-C₄ chain of the diphosphine backbone chain, and the diphosphine forms a five to seven-member ring together with the rhodium atom.

30

Where Y stands for two olefins, they may be C₂-C₁₂ olefins, C₂-C₆olefins being preferred and C₂-C₆olefins being especially preferred. Examples are propene, but-1-ene and especially ethylene. The diene may comprise 5 to 12 and preferably 5 to 35 8 C atoms and may be an acyclic, cyclic or polycyclic diene. The two olefin groups of the diene are preferably linked by

W41.02/12500

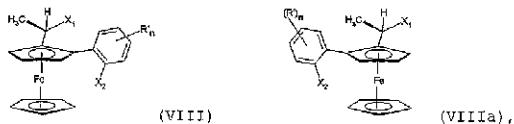
PCU/CH0100397

- 10 -

one or two CH_2 groups. Examples are 1,3-pentadiene, cyclopentadiene, 1,5-hexadiene, 1,4-cyclohexadiene, 1,4- or 1,5-heptadiene, 1,4- or 1,5-cycloheptadiene, 1,4- or 1,5-octadiene, 1,4- or 1,5-cyclooctadiene and norbornadiene. 5 Y represents preferably two ethylene or 1,5-hexadiene, 1,5-cyclooctadiene or norbornadiene.

In formula VII, Z is preferably Cl or Br. Examples of E₁ are ClO₄⁻, CF₃SO₃⁻, CH₃SO₃⁻, HSO₄⁻, BF₄⁻, B(phenyl)₄⁻, PF₆⁻, SbCl₆⁻, AsF₆⁻ or SbF₆⁻.

With known ligands for asymmetric catalysts, optical yields of up to about 80% ee can be achieved under optimized conditions. It was surprisingly found that new ligands with 15 a ferrocenyl backbone are especially suitable for asymmetric hydrogenation of the compounds of formula VI. With these new ligands in the metal complexes of formulae VII and VIIa, optical yields of at least 95% ee can be achieved, which represents a substantial cost saving for manufacture on an 20 industrial scale. In process step d), therefore, it is preferred to use metal complexes of formulae VII and VIIa which comprise ligands of formula VIII or VIIIa,



25 wherein
n is 0 or an integer from 1 to 4 and R' represents the same
or different substituents selected from the C₁-C₄alkyl, -CF₃,
and C₁-C₄alkoxy group; and
30 X₁ and X₂ are, independently of one another, secondary
phosphino.

WO 02/02500

PCT/CH01/00397

- 11 -

As an alkyl, R' may preferably comprise 1 to 2 C atoms. Linear alkyl is preferred. Examples of R' as an alkyl are methyl, ethyl, n- and i-propyl, n-, i- and t-butyl. Methyl and ethyl are preferred, and methyl is especially preferred.

5

As an alkoxy, R' may preferably comprise 1 to 2 C atoms. Linear alkoxy is preferred. Examples of R' as an alkoxy are methoxy, ethoxy, n- and i-propoxy, n-, i- and t-butoxy. Methoxy and ethoxy are preferred and methoxy is especially 10 preferred.

The X₁ and X₂ groups may be different or preferably the same and correspond to formula PR_nR_o, wherein R_n and R_o are the same or different and represent branched C₃-C₈alkyl, C₃-15 C₈cycloalkyl, or unsubstituted or phenyl substituted with one to three C₁-C₄alkyl, C₁-C₄-alkoxy, or -CF₃.

Special preference is for ligands of formulae VIII and VIIIA, wherein n is 0, and X₁ and X₂ are a PR_nR_o group, 20 wherein R_n and R_o in each case are cyclohexyl, phenyl or phenyl substituted with 1 or 2 methyl, methoxy or CF₃.

The new ligands are prepared by means of reactions that are known per se or analogous to known reactions, such as those 25 described in US-A-5,371,256, US-A-5,446,844 and US-A-5,589,241. Ligands with other phosphine groups may be prepared in a manner analogous to the method described in the example.

30 The metal complexes used as catalysts may be added as separately prepared isolated compounds, or also formed in situ before the reaction and then mixed with the substrate to be hydrogenated. It may be advantageous in the reaction using isolated metal complexes to add additional ligands, or 35 in the in situ preparation to use surplus ligands. The surplus may for example be up to 10 moles and preferably

WO 02/02500

PCT/CH01/00397

- 12 -

0.001 to 5 moles, based on the metal complexes used for the preparation.

Process step d) may be carried out at low or elevated temperatures, for example at temperatures from -20 to 150°C, preferably from -10 to 100°C, temperatures of 10 to 80°C being especially preferred. The optical yields are generally better at low temperatures than at high temperatures.

10 The process according to the invention may be carried out at normal pressure or preferably under positive pressure. The pressure may for example range from 10⁵ to 2x10⁷ Pa (Pascal).

15 Catalysts are preferably used in quantities from 0.0001 to 10 mol-% based on the compound to be hydrogenated, the range 0.001 to 10 mol-% being especially preferred and the range 0.01 to 5 mol-% being preferred in particular.

20 The preparation of catalysts as well as process step d) and the other process steps may be carried out in the absence or 25 the presence of an inert solvent, wherein one solvent or a mixture of solvents may be used. Suitable solvents are, for example, aliphatic, cycloaliphatic and aromatic hydrocarbons (pentane, hexane, petroleum ether, cyclohexane, methylcyclohexane, benzene, toluene, xylene), aliphatic halogenated hydrocarbons (dichloromethane, chloroform, di- and tetrachloroethane), nitriles (acetonitrile, propionitrile, benzonitrile), ethers (diethyl ether, dibutyl ether, t-butyl methyl ether, ethylene glycol dimethyl ether, 30 ethylene glycol diethyl ether, diethylene glycol dimethyl ether, tetrahydrofuran, dioxane, diethylene glycol monomethyl or monoethyl ether), ketones (acetone, methyl isobutyl ketone), carbonic esters and lactones (ethyl or methyl acetate, valerolactone), N-substituted lactams 35 (N-methylpyrrolidone), carboxamides (dimethylamide, dimethylformamide), acyclic ureas (dimethylimidazoline), and

WO 02/02500

PCT/CH01/00397

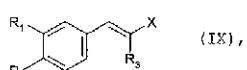
- 13 -

sulfoxides and sulfones (dimethyl sulfoxide, dimethyl sulfone, tetramethylene sulfoxide, tetramethylene sulfone) and alcohols (methanol, ethanol, propanol, butanol, ethylene glycol monomethyl ether, ethylene glycol monoethyl ether, 5 diethylene glycol monomethyl ether) and water. The solvents may be used alone or in a combination of at least two solvents.

The reaction may be carried out in the presence of co-
10 catalysts, for example quaternary ammonium halogenides (tetrabutylammonium iodide) and/or in the presence of protonic acids, for example mineral acids.

Using the regioselective and enantioselective process
15 according to the invention, the intermediate products of formula (B) may be prepared via all process steps in yields of at least 50% by weight, based on the compounds of formula II. The high total yields make the process suitable for industrial use.

20 A further object of the invention relates to the compounds (intermediates) of formula IX,



25 wherein R₁, R₂ and R₃ are as defined hereinbefore and X is the -COOH group.

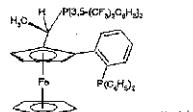
The embodiments and preferences described hereinabove apply
30 for R₁, R₂, and R₃.

The following examples explain the invention in more detail.

WO 02/02500

PCT/CH01/00397

- 14 -

A) Preparation of the ligandsExample A1: Preparation of

5 a) Preparation of (R_e,S_f)-2-(2-bromophenyl)-1-(1-N,N-dimethylamino)ethyl]ferrocene, L2
At 0°C, 33 ml (43 mmol) of a 1.3 molar solution of *n*-butyl lithium in cyclohexane is added dropwise to a degassed solution of 10 g (38.9 mmol) (+)-(R)-1-N,N-dimethyl-10 aminoethyl ferrocene (L1) in 32 ml tetrahydrofuran (THF). After 30 minutes, still at 0°C, 44 ml of a 1 molar solution of ZnCl₂ in diethyl ether is added drop by drop. The reaction mixture is then stirred for one hour at room temperature. After the addition of 1.4 g (2 mmol) bis-diphenylphosphinic-15 palladium(II) chloride and a solution of 22.64 g (80 mmol) 2-bromo-1-iodobenzene in 50 ml THF, the reaction mixture is heated for 3 days under reflux. The solvent is removed on a rotary evaporator, the residue taken up in CH₂Cl₂ and extracted with water. The aqueous phase is extracted 3 times 20 with 30 ml CH₂Cl₂ and the combined organic phases are washed twice with 20 ml water. After drying over MgSO₄ and removal of the solvent in a vacuum, the residue is chromatographed on aluminium oxide 90. A mixture of petroleum ether, ether and triethylamine in a ratio of 60 : 1 : 3 is used as the 25 mobile phase. The yield amounts to 4.65 g (11.3 mmol, 30%).

¹H-NMR: δ 1.61 (d, J=7.0 Hz, 3H), 1.75 (s, 6H), 3.54 (q, J=7.0 Hz, 1H), 4.13 (s, 5H, Cp), 4.23-4.25 (m, 1H, Cp), 4.32-4.34 (m, 1H, Cp), 4.59-4.61 (m, 1H, Cp), 7.07-7.11 (m, 1H, Ph), 30 7.30-7.35 (m, 1H, Ph), 7.51-7.53 (m, 1H, Ph), 7.85-7.87 (m, 1H, Ph).

WO 02/02500

PCT/CH01/00397

- 15 -

$[\alpha]^{20}$ (nm): +75.9 ° (589), + 61.4 ° (578), -45.4 ° (546) (c = 1, CHCl₃)

b) Preparation of (R_cS_f)-1-[1-(N,N-dimethylamino)ethyl]-2-(2-diphenylphosphinophenyl)-ferrocene, L₃

At -40°C, 4.5 ml of a 1.3 molar solution of s-butyl lithium in cyclohexane is slowly added drop by drop to a degassed solution of 2 g (4.87 mmol) of L₂ in 25 ml THF. After 40 minutes, the reaction mixture is allowed to warm up to room temperature, and then 1.1 ml (6.6 mmol) diphenylchlorophosphine is added drop by drop. After 18 hours, 30 ml saturated NaHCO₃ solution is added. The organic phase is separated off and the aqueous phase is extracted twice with 20 ml CH₂Cl₂. The combined organic phases are washed twice with 20 ml water and dried over MgSO₄. After removal of the solvent in a vacuum and chromatography on silica gel 60 (petroleum ether / diethylamine = 95 : 5) a yield of 2.15 g (4.16 mmol, 85.4 %) of the product is obtained.

¹H-NMR: δ 1.64 (d, J=7.0 Hz, 3H), 1.86 (s, 6H), 3.72 (q, J=7.0 Hz, 1H), 4.04-4.06 (m, 1H, Cp), 4.08 (s, 5H, Cp), 4.22 (m, 1H, Cp), 4.25 (m, 1H, Cp), 6.93-6.98 (m, 2H, Ph), 6.99-7.02 (m, 1H, Ph), 7.15-7.20 (m, 4H, Ph), 7.31-7.40 (m, 6H, Ph), 7.94-7.98 (m, 1H, Ph).

³¹P-NMR: δ -14.09.

$[\alpha]^{20}$ (nm): -23.7 ° (589), -47.5 ° (578), -203.2 ° (546) (c = 1, CHCl₃).

c) Preparation of (R_cS_f)-1-[1-(N,N-dimethylamino)ethyl]-2-(2-diphenylphosphinylphenyl)-ferrocene, L₄

To a solution of 1 g (1.93 mmol) L₃ in 15 ml acetone, 0.8 ml 30% H₂O₂ is added dropwise. The solution is stirred for 45 minutes at room temperature, and then 20 ml saturated Na₂S₂O₈ solution is added. After extraction 3 x 25 ml CH₂Cl₂ the combined organic phases are washed with 2 x 20 ml water and dried over MgSO₄. The solvent is removed in a vacuum and the product purified by chromatography on aluminium oxide 90.

WO 02/02500

PCT/CH01/00397

- 16 -

Non-polar impurities are removed by elution with a mixture of petroleum ether and ethyl acetate in a ratio of 80 : 20, and the product is then eluted with methanol. A yield of 990 mg (1.86 mmol, 96%) product is obtained.

5

¹H-NMR: δ 1.67 (d, J=7.0 Hz, 3H), 2.03 (s, 6H), 4.04 (s, 5H, Cp), 4.04 (q, J=7.0 Hz, 1H), 4.09-4.11 (m, 1H, Cp), 4.21-4.23 (m, 1H, Cp), 4.26 (m, 1H, Cp), 7.05-7.11 (m, 1H, Ph), 7.18-7.23 (m, 1H, Ph), 7.28-7.33 (m, 2H, Ph), 7.34-7.43 (m, 10 3H, Ph), 7.48-7.60 (m, 4H, Ph), 7.65-7.71 (m, 2H, Ph), 8.10-8.13 (m, 1H, Ph).

³¹P-NMR: δ 31.67.[α]²⁰ (nm): -160° (589), -200.6° (578), -449.4° (546) (c = 0.5, CHCl₃).

15

d) Preparation of (R₂S_P)-1-[bis-(bis-3,5-trifluoromethylphenyl)phosphino]ethyl)-2-(2-diphenylphosphinyl-phenyl)ferrocene, L6

To a degassed solution of 1.25 g (2.35 mmol) L4 in 15 ml 20 freshly distilled acetic acid, 1.6 g (3.5 mmol) bis-(3,5-trifluoromethylphenyl)phosphine is added. The reaction mixture is then agitated for 3 days at 100°C. The solvent is removed in a vacuum, the residue dissolved in CH₂Cl₂, and chromatographed on aluminium oxide 90. Non-polar impurities 25 are removed by elution with hexane, and subsequent elution with a mixture of CH₂Cl₂ and methanol in a ratio of 99 : 1 yields 2.09 g (2.21 mmol, 88.9%) of product. Two diastereomers are formed in a ratio of 6 : 1 (determined by ³¹P-NMR), but these are not separated. The ¹H-NMR data are 30 those of the principal isomer.

¹H-NMR: δ 1.32 (dd, J₁=6.1 Hz, J₂=6.8 Hz, 3H), 3.47 (m, 1H, Cp), 3.79 (dq, J₁=2.8 Hz, J₂=7.1 Hz, 1H), 3.96 (t, J=2.8 Hz, Cp), 4.08 (s, 5H, Cp), 5.03 (m, 1H, Cp), 7.1-7.15 (m, 2H, 35 Ph), 7.20-7.30 (m, 3H, Ph), 7.42-7.53 (m, 3H, Ph), 7.56-7.75 (m, 8H, Ph), 7.86 (s, 2H, Ph), 8.24-8.28 (m, 1H, Ph).

WO 02/02500

PCT/CH01/00397

- 17 -

³¹P-NMR: main component: δ 4.63, 30.29; secondary component: δ 4.77, 29.67.

e) Preparation of title compound (R_cSe)-1-{1-[bis-(bis-3,5-trifluoromethylphenyl)phosphino]-ethyl}-2-(2-diphenylphosphinophenyl)ferrrocene, L1

To a degassed solution of 1.97 g (2.08 mmol) L6 in 20 ml TBF, 9.2 ml polymethyl hydrosiloxane and 5.04 ml Ti(O-i-Propyl)₄ are added. The reaction mixture is heated under reflux for 18 hours, during which the solution turns a dark violet colour. Then 15 ml hexane is added and heated for a further 2 hours under reflux. The reaction mixture is applied to an aluminium oxide column without any further preparation, and the product is eluted with a mixture of petroleum ether, ethyl acetate and methanol in a ratio of 90 : 10 : 1. The yield amounts to 1.78 g (1.91 mmol, 91.6%). The two diastereomers are separated by chromatography on silica gel. A mixture of petroleum ether and CH₂Cl₂ in a ratio of 80:20 is used as the mobile phase.

¹H-NMR: δ 1.32 (dd, $J_1=6.1$ Hz, $J_2=6.8$ Hz, 3H), 3.29 (s, 1H, Cp), 3.66 (dq, $J_1=J_2=7.1$ Hz, 1H), 3.86 (m, 1H, Cp), 4.02 (t, $J=2.5$ Hz, 1H, Cp), 4.16 (s, 5H, Cp), 7.06-7.11 (m, 2H, Ph), 7.13-7.19 (m, 3H, Ph), 7.25-7.29 (m, 2H, Ph), 7.38-7.50 (m, 6H, Ph), 7.59 (d, $J=4.0$ Hz, 2H, Ph), 7.80 (s, 1H, Ph), 7.90 (s, 1H, Ph), 7.97 (d, $J=6.1$ Hz, 2H, Ph), 8.12-8.15 (m, 1H, Ph).

³¹P-NMR: main component: δ -14.04 (d, $J=23.5$ Hz), 3.55 (d, $J=23.5$ Hz); secondary component: δ -15.19 (d, $J=28.5$ Hz), -5.16 (d, $J=28.5$ Hz).

[α]₂₀ (nm): -0.88 (589), -7.72 (579), -52.8 (546) (c=0.57, CHCl₃).

WO 02/02500

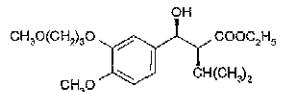
PCT/CH01/00397

- 18 -

B) Preparation of (R)-3-[4'-CH₃O-3'-{(CH₂O(CH₂)₃O}-phenyl]-2-isopropylpropionic acid

Example B1: Preparation of

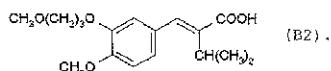
5



(B1)

A solution of 436 ml diisopropylamine and 2.6 l tetrahydrofuran is cooled to -20°C, and 1.234 l n-hexyl lithium (2.5 M in hexane) is added dropwise over a period of 15 minutes. A solution of 368 g ethyl isovalerate in 1.7 l tetrahydrofuran is added dropwise over a period of 15 minutes at -20°C. After a further 10 minutes, a solution of 584 g 4-methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)benzaldehyde (EP 0 678 15 503) in 1.7 l tetrahydrofuran is added drop by drop and stirred for 40 minutes at -20°C. Then 2.15 l saturated aqueous ammonium chloride solution is added drop by drop and extracted with ethyl acetate (2 x 8 l). The organic phases are washed consecutively with 0.5 N hydrochloric acid (1x 20 4.3 l), water (1x 4.4 l) and brine (1x 4.4 l). The combined organic phases are dried over sodium sulfate (1.6 kg), filtered and boiled down in a rotary evaporator. By means of crystallization from ethyl acetate (1 l) and hexane (1 l), title compound B1 is obtained from the 25 residue as a white solid (656 g, 72 %): ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 0.90 - 1.04 (m, 9H), 1.97 (m, 2H), 2.32 (m, 1H), 2.58 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.50 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.82 (q, 2H), 3.98 (m, 2H), 4.57 (m, 1H), 5.30 (d, 1H), 6.75 - 6.90 (m, 3H) ppm.

30

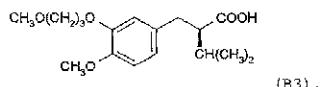
Example B2: Preparation of

5 A solution of 649 g (content: 98.3 %) B1 and 11.0 g 4-dimethylaminopyridine in 3.2 l tetrahydrofuran is cooled to 0°C, 187.2 ml acetic acid anhydride is added dropwise and the reaction mixture then stirred for 1 hour. A solution of 606 g potassium t-butylate in 4.4 l tetrahydrofuran is added
10 drop by drop over a period of 30 minutes at -2°C to 0°C and then stirred for 2 hours at 0°C. After the addition of 2 l water and distilling off 7.6 l tetrahydrofuran at 35 °C, 6.5 l ethanol and 0.9 l 2N KOH are added to the aqueous residue. The mixture obtained is stirred for 20 hours under
15 reflux. The reaction solution is cooled off and concentrated by evaporation. At 0°C, 7.2 l t-butyl methyl ether and 3 l 2N HCl are added to the residue. The organic phase is separated off and the aqueous phase extracted again with 7.2 l t-butyl methyl ether. The organic phases are then
20 washed consecutively with 7.2 l water and 7.2 l brine. The combined organic phases are dried over magnesium sulfate (2 kg), filtered and concentrated in a rotary evaporator. By means of crystallization from diisopropyl ether (2.4 l) and hexane (2.4 l), 470 g of crude title compound is obtained
25 from the residue. After recrystallization from diisopropyl ether (2 l) and Hexan (2 l), pure title compound B2 (454.3 g, 81.8 %) is obtained: ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 1.22 (s, 6H), 1.97 (m, 2H), 3.14 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.50 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 4.02 (m, 2H), 6.90 - 7.05 (m, 3H), 7.42
30 (s, 1H), COOH (exchanged) ppm.

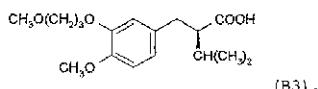
WO 02/02500

PCT/CH01/00397

- 20 -

Example B3: Preparation of

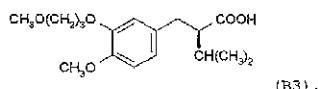
5 In a flask with a magnetic stirrer, 5.83 mg (0.0156 mmol) $[\text{Rh}(\text{NBD})_2]\text{BF}_4$ and 15.3 mg (0.0164 mmol) L1 are placed under an atmosphere of argon through repeated evacuation and purging with argon. Then 20 ml degassed methanol is added and stirred for 15 minutes, before 24 g (0.078 mol) B2 and 10 140 ml degassed methanol are introduced into a 250 ml flask fitted with a side stopcock and flushed with argon. With gentle heating, agitation is continued until a homogeneous solution is formed. The solution is forced under pressure via a steel capillary tube into a 300 ml steel autoclave 15 under cover of argon. In 3 purge cycles (argon 20 bar / hydrogen 20 bar) the hydrogen pressure is eventually increased to 50 bar. Hydrogenation is started by switching on the stirrer and carried out at room temperature. The reaction takes place via hydrogen consumption (fall of 20 pressure in the reservoir of hydrogen). After a reaction time of 8 hours, a full conversion is measured by HPLC (method 1). The reaction mixture is concentrated by evaporation and crude title compound B3 obtained as a slightly yellowish oil (24 g, quantitative): HPLC (method 25 2) optical yield > 95% R-Isomer; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ): 1.03 (m, 6H), 1.95 (m, 1H), 2.07 (m, 2H), 2.48 (m, 1H), 2.81 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.60 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 4.10 (m, 2H), 6.70 – 6.80 (m, 3H) ppm.

Example B4: Preparation of

5 In a flask with a magnetic stirrer, 1.50 mg (0.0024 mmol) [Rh(NBD)(OCOCF₃)₂] and 4.75 mg (0.0051 mmol) L1 are placed under an atmosphere of argon through repeated evacuation and purging with argon. Then 5 ml degassed methanol is added and stirred for 15 minutes, before 3.0 g (9.73 mmol) B2 and
10 15 ml degassed methanol are introduced into a 50 ml flask fitted with a side stopcock and flushed with argon. With gentle heating, agitation is continued until a homogeneous solution is formed. The solution is forced under pressure via a steel capillary tube into a 50 ml steel autoclave
15 under cover of argon. In 3 purge cycles (argon 20 bar / hydrogen 20 bar) the hydrogen pressure is eventually increased to 20 bar. Hydrogenation is started by switching on the stirrer and carried out at room temperature. The reaction takes place via hydrogen consumption (fall of
20 pressure in the reservoir of hydrogen). After a reaction time of 20 hours, a full conversion is measured. The optical yield amounts to >95% (R)-compound.

Example B5: Preparation of

25



In a flask with a magnetic stirrer, 1.50 mg (0.0024 mmol) [Rh(NBD)(OCOCF₃)₂] and 4.75 mg (0.0051 mmol) L1 are placed
30 under an atmosphere of argon through repeated evacuation and purging with argon. Then 5 ml degassed toluene is added and

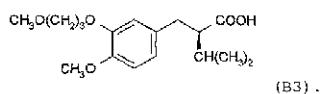
WO 02/02500

PCT/CH01/00397

- 22 -

stirred for 15 minutes, before 150 mg (0.486 mmol) B2 and 15 ml degassed toluene are introduced into a 50 ml flask fitted with a side stopcock and flushed with argon. With gentle heating, agitation is continued until a homogeneous solution 5 is formed. The solution is forced under pressure via a steel capillary tube into a 50 ml steel autoclave under cover of argon. In 3 purge cycles (argon 20 bar / hydrogen 20 bar) the hydrogen pressure is eventually increased to 100 bar. Hydrogenation is started by switching on the stirrer and 10 carried out at room temperature. The reaction takes place via hydrogen consumption (fall of pressure in the reservoir of hydrogen). After a reaction time of 72 hours, a full conversion is measured. The optical yield amounts to 95% (R)-compound.

15

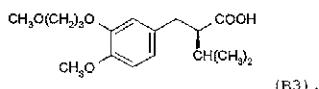
Example B6: Preparation of

20 The procedure is analogous to that described under Example B5. For preparation of the catalyst, 1.5 mg (0.004 mmol) [Rh(NBD)Cl]₂ and 3.86 mg (0.004 mmol) (2S,4S)-N-(*t*-butyloxycarbonyl)-4-(dicyclohexylphosphino)-2-(diphenylphosphino-methyl)pyrrolidine are used. 0.205 g (0.65 mmol) of educt B2
25 is hydrogenated in 10 ml toluene. After 20 hours at 60 bar hydrogen and 50°C, the reaction is stopped and the conversion and enantiomeric purity are determined. The conversion amounts to 99.9% and the optical yield is 80% ee.

WO 02/02500

PCT/CH01/00397

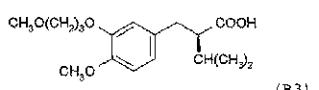
- 23 -

Example B7: Preparation of

5 The procedure is analogous to that described under Example B6, and 2.2 mg (0.01 mmol) [Rh(NBD)Cl]₂ and 9.6 mg (0.01 mmol) (R)-1,1'-(di-3,4,5-methoxyphenylphosphino)-6,6'-dimethoxybiphenyl are used for the preparation of the catalyst. 0.304 g (0.99 mmol) of educt B2 is hydrogenated in
10 10 ml toluene. After a reaction time of 18 hours at 60 bar hydrogen and 50°C, the conversion amounts to 93.5% and the optical yield is 73.5% ee.

Example B8: Preparation of

15

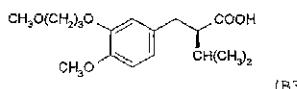


The procedure is analogous to that described under Example B6, and 3.0 mg (0.01 mmol) [Rh(NBD)Cl]₂ and 6.19 mg (0.01 mmol) (R)-(S)-1-(1-[bis-(*t*-butylphenyl)phosphino]ethyl)-2-(diphenylphosphino)ferrocene are used for the preparation of the catalyst. 0.227 g (0.74 mmol) of educt B2 is hydrogenated in 10 ml toluene. After a reaction time of 90 hours at 60 bar hydrogen and 30°C, the conversion amounts to
25 98.6 % and the optical yield is 49% ee.

WO 02/02500

PCT/CH01/00397

- 24 -

Example B9: Preparation of

5 In a 50 l steel autoclave are placed 25 l of methanol under an atmosphere of argon through repeated evacuation and purging with argon. Then 12.00 kg B2 are added under argon. The suspension is heated under argon (2 bar) to 50° C, cooled to 35° C and degassed. 2.634 g (6.486 mmol)
 10 [Rh(COD)₂]BF₄ and 6.337 g (6.810 mmol) L1 are placed in a flask with magnetic stirrer under an atmosphere of argon through repeated evacuation and purging with argon. Then 700 ml degassed methanol are added and stirred for 45 minutes. This catalyst solution is forced under argon
 15 atmosphere through a steel capillary in the autoclave. In 3 purge cycles (argon 20 bar / hydrogen 20 bar) the hydrogen pressure is increased to 50 bar. The hydrogenation is started by switching on the stirrer and carried out at 35° C. The reaction is monitored via hydrogen consumption
 20 (decrease of pressure in the reservoir of hydrogen). After a reaction time of 21 hours (15 hours take-up of hydrogen) a full conversion is measured according to HPLC (methode 1). The reaction mixture is concentrated by evaporation and crude title compound B3 obtained as slightly yellowish oil
 25 (12.08 kg, quantitative); HPLC (Methode 2) optical yield > 95% R-Isomer.

Determination of conversion and optical yield:

For the HPLC analysis, B1 and B2 are derivatized
 30 (preparation of the respective methyl esters): a sample of the residue in diethyl ether is mixed with excess diazo methane in diethyl ether. The solvent is then evaporated off, and the residue obtained is the corresponding methyl ester.

WO 02/02500

PCT/CH01/00397

- 25 -

Method 1 (determination of conversion): column HP Hypersil BDS-C 18 125 x 4mm ; acetonitrile and water 5% to 100%; 40 minutes flow: 0.8 ml.

5 Method 2 (determination of optical yield): column: Daicel OJ-R 0.45 x 15 cm; solvent 30% acetonitrile and 70% water.

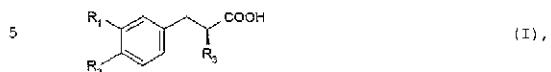
WO 02/02500

PCT/CH01/00397

~ 26 ~

What is claimed is:

1. A process for the preparation of compounds of formula I,



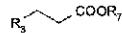
wherein R₁ and R₂ are, independently of one another, H, C₁-C₆alkyl, C₁-C₆halogenalkyl, C₁-C₆alkoxy, C₁-C₆alkoxy-C₁-C₆alkyl, or C₁-C₆alkoxy-C₁-C₆alkyloxy, and R₃ is C₁-C₆alkyl
10 comprising

- a) the reaction of a compound of formula II



15 wherein R₁ and R₂ are as defined hereinbefore, with a compound of formula III,

(III),



wherein R₇ is as defined hereinbefore, to form a compound of formula IV,

20



wherein R₇ is C₁-C₁₂alkyl, C₁-C₆cycloalkyl, phenyl or benzyl,

b) the isolation of the crystalline compound of formula IV,

25 the conversion of the OH group to a leaving group, and the

WO 02/02500

PCT/CH01/00397

- 27 -

reaction of a compound containing a leaving group in the presence of a strong base to form a compound of formula V,



5

c) the hydrolysis of the carbonic esters of formula V to form the carboxylic acid of formula VI,



10

d) the hydrogenation of the carboxylic acid of formula VI in the presence of hydrogen and catalytic quantities of a metal complex as asymmetric hydrogenation catalyst, comprising metals from the group of ruthenium, rhodium and iridium, to 15 which the chiral bidentate ligands are bonded, to form a compound of formula I.

2. A process according to claim 1, comprising R₁ as methoxy-C₁-C₄alkyloxy or ethoxy-C₁-C₄alkyloxy and R₂ as methoxy or 20 ethoxy.

3. A process according to claim 2, comprising R₁ as 1-methoxyprop-3-yloxy and R₂ as methoxy.

25 4. A process according to claim 1, comprising R₃ as a linear or branched C₁-C₄alkyl.

5. A process according to claim 4, comprising R₃ as isopropyl.

30

WO 02/02500

PCT/CH01/00397

- 28 -

6. A process according to claim 1, comprising R₁ as 1-methoxy-n-propyloxy, R₂ as methoxy, and R₃ as isopropyl.

7. A process according to claim 1, comprising the processing
5 of step a) at low temperatures in the presence of a secondary lithium amide.

8. A process according to claim 1, comprising in step b)
first acylation of the hydroxyl group and then elimination
10 at low temperatures in the presence of an alkali metal alcoholate in the reaction mixture of the acylation process.

9. A process according to claim 1, comprising step c) being carried out in the reaction mixture of step b).

15 10. A process according to claim 1, comprising step d) being carried out in the presence of metal complexes of formula VII or VIIa as hydrogenation catalysts,

20 [LMeYZ] (VII), [LMeY]^{xE-} (VIIa),

Wherein

Me is rhodium;

Y stands for two olefins or one diene;

25 Z is Cl, Br or I;

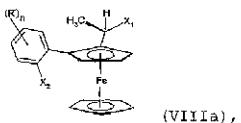
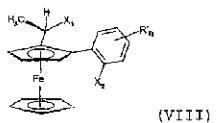
E⁻ is the anion of an oxygen acid or a complex acid; and L is a chiral ligand from the ditertiary diphosphine group, in which the phosphine groups are bonded to a C₂-C₄ chain of the diphosphine backbone chain, and the diphosphine forms 30 a five to seven-member ring together with the rhodium atom.

WO 02/02500

PCT/CH01/00397

- 29 -

11. A process according to claim 10, comprising L as formula VIII or VIIia,



5

wherein

n is 0 or an integer from 1 to 4 and R' represents the same or different substituents from the C₁-C₄alkyl, -CF₃ and C₁-C₄alkoxy group; and

10 X₁ and X₂ are, independently of one another, secondary phosphino.

12. A process according to claim 11, comprising the X₁ and X₂ groups being the same or different and corresponding to formula -PR₂R₃, wherein R₂ and R₃ are the same or different and are branched C₃-C₈alkyl, C₃-C₈cycloalkyl, or unsubstituted phenyl or phenyl substituted with one to three C₁-C₄alkyl, C₁-C₄alkoxy, or -CF₃.

20 13. A process according to claim 11, comprising in formulae VIII and VIIia n as 0, and X₁ and X₂ as a PR₂R₃ group, wherein R₂ and R₃ are in each case cyclohexyl, phenyl or phenyl substituted with 1 or 2 methyl, methoxy or CF₃.

25 14. A process according to claim 1, comprising step d) being carried out at temperatures of -20 to 150 °C.

15. A process according to claim 1, comprising step d) being carried out under positive pressure.

30

16. A process according to claim 1, comprising pressure conditions at 10⁵ to 2x10⁷ Pa (Pascal).

WO 02/02500

PCT/CH01/00397

- 30 -

17. Compounds of formula IX,



wherein

R₁ and R₂, independently of one another, are H, C₁-C₆alkyl, 5 C₁-C₆halogenalkyl, C₁-C₆alkoxy, C₁-C₆alkoxy-C₁-C₆alkyl, or C₁-C₆alkoxy-C₁-C₆alkyloxy, R₃ is C₁-C₆alkyl, and X is the -COOH group.

18. Compounds according to claim 17, comprising R₁ as 10 methoxy-C₁-C₆alkyloxy or ethoxy-C₁-C₆alkyloxy and R₂ as methoxy or ethoxy, R₃ as C₁-C₆alkyl, and X as the -COOH group.

19. Compounds according to claim 18, comprising R₁ as 15 1-methoxy-n-propyloxy and R₂ as methoxy, R₃ as isopropyl, and X as the -COOH group.

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

		Int'l. Application No. PCT/CH 01/00397
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07C67/293 C07C51/36 C07C59/66		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07C		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) CHEM ABS Data, EPO-Internal		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	MIYANO, SOTARO ET AL: "Axially dissymmetric bis(aminophosphine)s derived from 2,2'-diamino-1,1'-binaphthyl. Synthesis and application to rhodium (I)-catalyzed asymmetric hydrogenations" BULL. CHEM. SOC. JPN. (1984), 57(8), 2171-6, XP002183784 abstract	17
Y	table 2	1,9,10, 14-16
		-/-
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.
* Standard categories of cited documents:		
'A' document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance		
'E' earlier document but published on or after the international filing date		
'L' document which may throw doubt on patentability or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)		
'C' document referring to an oral disclosure, use, exhibition or sale		
'D' document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
'T' later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention		
'X' document of particular relevance; the claimed invention cannot be made without it and the document is considered to have an inventive step when the document is taken alone		
'Y' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, each combination being obvious to a person skilled in this art		
Date of the actual completion of the international search 30 November 2001		Date of mailing of the International search report 14/12/2001
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 8016 Patentlan 2 NL - 2200 HT The Hague Tel: (+31-70) 340-2640, Tx: 31 651 epo nl Fax: (+31-70) 340-3910		Authorized officer Delanghe, P

Form PCT/ISA/213 (second sheet) 04/02

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		Int'l Application No. PCT/CH 01/00397
C(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	APPLETON, TREVOR D. ET AL: "Rhodium (I) complexes of ferrrocenylphosphines as efficient asymmetric catalysts. The structure of Fe(<i>t</i> cta.5-C ₅ H ₃ (P(CMe ₃) ₂ -1,3)(<i>t</i> cta.5-C ₅ H ₃ (CHMeNMe ₂)P(CMe ₃) ₂ -1,2)" J. ORGANOMET. CHEM. (1985), 279(I-2), 5-21 XP002183785	17
Y	abstract table 5 ---	1,10,11, 14-16
Y	KAWANO, HIROYUKI ET AL: "Ruthenium (II)-binap complex-catalyzed asymmetric hydrogenation of unsaturated dicarboxylic acids" TEIRAHEDRON LETT. (1987), 28(17), 1905-8 , XP002183786 page 1908, paragraph 2	1,14-16
X	ZHANG, XIAOYONG ET AL: "Highly enantioselective hydrogenation of alpha.,beta.-unsaturated carboxylic acid catalyzed by H8-BINAP-Ru(II) complexes" SYNLETT (1994), (7), 501-3 , XP002183787	17
Y	abstract table 1 ---	1,14-16
X	UEMURA, TOSHTSUGI ET AL: "Highly Efficient Enantioselective Synthesis of Optically Active Carboxylic Acids by Ru(CCOC ₃ H ₃) ₂ (S)-H8-BINAP!" J. ORG. CHEM. (1996), 61(16), 5510-5516 , XP002183788	17
Y	abstract table 3 ---	1,9, 14-16
Y	SHAO, LIMING ET AL: "Asymmetric synthesis of (R)- and (S)-4-(substituted benzyl)dihydrofuran-2(3H)-ones: an application of the ruthenium -2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl complex-catalyzed asymmetric hydrogenation of alkylidenesuccinic acids" J. CHEM. SOC., PERKIN TRANS. 1 (1990), (5), 1441-5 , XP002183789 abstract scheme 1 page 1442; table 1 ---	1,9, 14-16
		-/-

Form PCT/ISA/0215 (continuation of second sheet) (Adm 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. and Application No.
PCT/CH 01/00397

C (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	YAMADA, ISSAKU ET AL: "Asymmetric Hydrogenation of acrylic acid derivatives by novel chiral rhodium-phosphinediamine complex catalysts by selective ligation between two amino units of the ligand and electrostatic interaction" J. CHEM. SOC., PERKIN TRANS. 1 (1990), 1869-73, XP002183790 figure 4	17
X	US 5 426 216 A (GENET JEAN-PIERRE ET AL) 20 June 1995 (1995-06-20)	17
Y	example 9	1,9, 14-16
Y	WEI Y ET AL: "Aldol addition reaction of a lithium ester enolate in the solid state" TETRAHEDRON LETTERS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, vol. 32, no. 12, 18 March 1991 (1991-03-18), pages 1535-1538, XP002175158 ISSN: 0040-4039 page 1535, paragraph 2 page 1536, paragraph 2	1
A	BARTOLI G ET AL: "An efficient procedure for the diastereoselective dehydration of beta-hydroxy carbonyl compounds by CeCl ₃ .7H ₂ O/NaI system" ORGANIC LETTERS, ACS, WASHINGTON, DC, US, vol. 2, no. 13, 1 June 2000 (2000-06-01), pages 1791-1793, XP002175161 ISSN: 1523-7060 abstract table 1	1
A	YAMADA T ET AL: "A preparative method of DL-threo-3-isopropylmalic acid and DL-threo-2R-3-isopropylmalic acid" CHEMISTRY LETTERS, CHEMICAL SOCIETY OF JAPAN, TOKYO, JP, no. 9, September 1987 (1987-09), pages 1745-1748, XP002175183 ISSN: 0366-7022 page 1745, paragraphs 2,3 page 1746, paragraph 3 figure 1	1
	---	-/-

Form PCT/ISA/2.0 (continuation of cover sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		Inte Application No PC1/UH 01/00397
C(Continued) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JERRY MARCH: "Advanced organic chemistry, third edition" 1985 , WILEY-INTERSCIENCE , NEW YORK XPO02183791 page 835, paragraph 1	1,9-11, 14-16

Form PCT/RP/2001 (continuation of International Application) (July 1997)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

Int'l Application No.
PCT/CH 01/00397

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5426216 A 20-06-1995	FR AT CA DE EP ES WO	2671079 A1 113579 T 2099280 A1 69104999 D1 69104999 T2 0564568 A1 2066600 T3 9212110 A1	03-07-1992 15-11-1994 29-06-1992 08-12-1994 11-05-1995 13-10-1993 01-03-1995 23-07-1992

Form PCT/ISA/240 (earlier version issued) (July 1992)

フロントページの続き

(51) Int.Cl.⁷ F I テーマコード(参考)
 C 0 7 B 61/00 C 0 7 B 61/00 3 0 0

(81) 指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NO,NZ,PL,PT,RO,RU,SD,SE,S,SI,SK,SL,TJ,TM,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VN,YU,ZA,ZW

(72) 発明者 シュトゥツ, シュテファン
 スイス国、ツェーハー - 4 0 5 3 バーゼル、ライヒエンシュタイナーシュトラーセ 1 9

(72) 発明者 シュピントラー, フェリクス
 スイス国、ツェーハー - 4 6 5 4 シュタルキルヒ - ヴィル、ドゥリケルシュトラーセ 1 5

(72) 発明者 シュトゥルム, トーマス
 オーストリア国、アー - 1 1 0 0 フィエンナ、ビュルガーガッセ 2 2 / 9

(72) 発明者 ヴァイセンシュタイナー, ヴァルター
 オーストリア国、アー - 2 3 4 0 メトリング、シュペッヒトシュトラーセ 6 5 / 6

F ターム(参考) 4G069 AA01 AA08 BA27A BA27B BA28A BA28B BC66A BC66B BC70A BC71A
 BC71B BC74A BE06A BE06B BE10B BE13B BE26A BE26B BE33A BE33B
 BE34B BE35B BE36A BE36B BE37A BE37B BE38B CB02 CB57 DA02
 FA01
 4H006 AA02 AC11 AC13 AC21 AC41 AC46 AC81 AD15 BA19 BA22
 BA23 BA24 BA43 BA44 BA48 BC10 BC11 BE20 BJ50 BP10
 BP30 BS10
 4H039 CA19 CB10