

(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. <sup>7</sup>	F I	テーマコード (参考)
<b>C07C 51/36</b>	C O 7 C 51/36	4 G O 6 9
<b>B01J 31/24</b>	B O 1 J 31/24	4 H O O 6
<b>C07C 59/64</b>	C O 7 C 59/64	4 H O 3 9
<b>C07C 62/34</b>	C O 7 C 62/34	
<b>// C07B 53/00</b>	C O 7 B 53/00	B
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)	(71) 出願人	502034246
(86) (22) 出願日	平成13年6月26日 (2001.6.26)		シュペーデル・ファルマ・アーゲー
(85) 翻訳文提出日	平成14年12月27日 (2002.12.27)		S P E E D E L P H A R M A A G
(86) 国際出願番号	PCT/CH2001/000397		スイス国、ツェーハー-4051 パーゼ
(87) 国際公開番号	W02002/002500		ル、ヒルシュゲスライン 11
(87) 国際公開日	平成14年1月10日 (2002.1.10)	(74) 代理人	100078662
(31) 優先権主張番号	1317/00		弁理士 津国 肇
(32) 優先日	平成12年7月3日 (2000.7.3)	(74) 代理人	100075225
(33) 優先権主張国	スイス (CH)		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 パーゼ
			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】

R<sub>3</sub> - 置換プロピオン酸エステルを式 R - C H O の R<sub>1</sub> - 及び R<sub>2</sub> - 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 - R<sub>3</sub> - プロピオン酸エステルを生成し、その O H 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 - R<sub>3</sub> - 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ペ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、R<sub>1</sub> 及び R<sub>2</sub> は、互いに独立して、H、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ハロゲンアルキル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルコキシ、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルコキシ - C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、又は C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルコキシ - C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルオキシであり、及び R<sub>3</sub> は、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> 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、 $R_1$  及び  $R_2$  は、互いに独立して、 $H$ 、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_1 \sim C_6$  ハロゲンアルキル、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシ -  $C_1 \sim C_6$  アルキル、又は  $C_1 \sim C_6$  アルコキシ -  $C_1 \sim C_6$  アルキルオキシであり、及び  $R_3$  は、 $C_1 \sim C_6$  アルキルである)

の化合物の調製方法であって、

a) 式 I I :

## 【化 2】



20

(式中、 $R_1$  及び  $R_2$  は、上記で定義したとおりである)

の化合物を式 I I I :

## 【化 3】

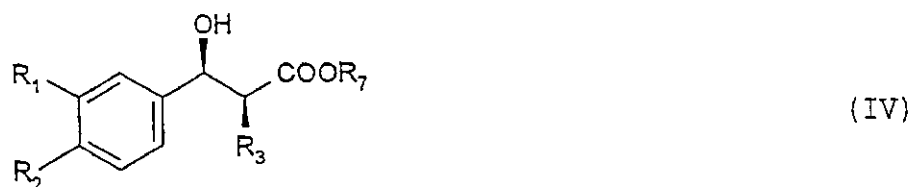


(式中、 $R_3$  は、上記で定義したとおりである)

の化合物と反応させて、式 I V :

30

## 【化 4】



(式中、 $R_7$  は、 $C_1 \sim C_{12}$  アルキル、 $C_3 \sim C_8$  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 ;

40

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】



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を含む方法。 10

【請求項 2】

R<sub>1</sub> をメトキシ - C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキルオキシ又はエトキシ - C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキルオキシとして含み、及び R<sub>2</sub> 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】

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

【請求項 4】

R<sub>3</sub> を直鎖状又は分岐鎖状 C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキルとして含む、請求項 1 記載の方法。 20

【請求項 5】

R<sub>3</sub> をイソプロピルとして含む、請求項 4 記載の方法。

【請求項 6】

R<sub>1</sub> を 1 - メトキシ - n - プロピルオキシとして含み、R<sub>2</sub> をメトキシとして含み、及び R<sub>3</sub> をイソプロピルとして含む、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、

Me 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、Cl、Br 又は I であり；

E<sup>-</sup> は、酸素酸又は錯体酸のアニオンであり；及び

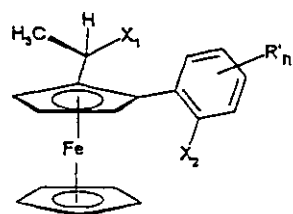
L は、ホスフィン基が、ジホスフィン主鎖の C<sub>2</sub> ~ C<sub>4</sub> 鎖に結合され、ジホスフィンが、ロジウム原子とともに 5 ~ 7 員環を形成するジ第三ジホスフィン群からのキラル配位子である)

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。

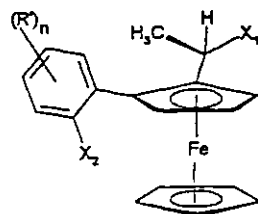
【請求項 11】

L を式 V I I I 又は V I I I a :

## 【化 8】



(VIII)



(VIIIa)

(式中、

$n$  は、0 又は 1 ~ 4 の整数であり、 $R$  は、 $C_1 \sim C_4$  アルキル、 $-CF_3$  及び  $C_1 \sim C_4$  アルコキシ基からの同じ又は異なる置換基を表し；及び

$X_1$  及び  $X_2$  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】

$X_1$  及び  $X_2$  基が、同じ又は異なり、及び式  $-PR_8R_9$ （式中、 $R_8$  及び  $R_9$  は、同じ又は異なり、及び分岐鎖状  $C_3 \sim C_8$  アルキル、 $C_3 \sim C_8$  シクロアルキル又は非置換フェニル又は 1 ~ 3 個の  $C_1 \sim C_4$  アルキル、 $C_1 \sim C_4$  アルコキシもしくは  $-CF_3$  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 VIII 及び VIIIa において、 $n$  が 0 であり、 $X_1$  及び  $X_2$  を  $PR_8R_9$  基（式中、 $R_8$  及び  $R_9$  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  $CF_3$  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。

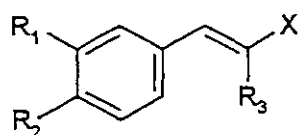
## 【請求項 16】

$10^5 \sim 2 \times 10^7$  Pa（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、

$R_1$  及び  $R_2$  は、互いに独立して、 $H$ 、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_1 \sim C_6$  ハロゲンアルキル、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシ -  $C_1 \sim C_6$  アルキル、又は  $C_1 \sim C_6$  アルコキシ -  $C_1 \sim C_6$  アルキルオキシであり、 $R_3$  は、 $C_1 \sim C_6$  アルキルであり、及び  $X$  は、 $-COOH$  基である）

の化合物。

## 【請求項 18】

$R_1$  をメトキシ -  $C_1 \sim C_4$  アルキルオキシ又はエトキシ -  $C_1 \sim C_4$  アルキルオキシとして含み、 $R_2$  をメトキシ又はエトキシとして含み、 $R_3$  を  $C_1 \sim C_4$  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】

$R_1$  を 1 - メトキシ -  $n$  - プロピルオキシとして含み、 $R_2$  をメトキシとして含み、 $R_3$  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】

欧州特許第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もある。

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、ラクトン化のもとで、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ル化され、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。

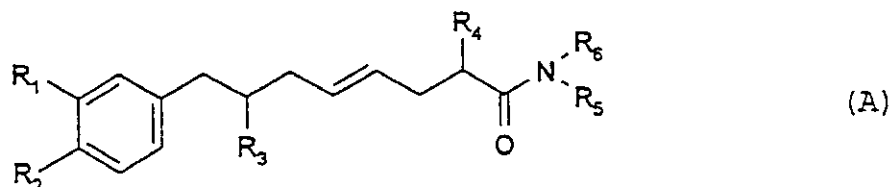
20

## 【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】



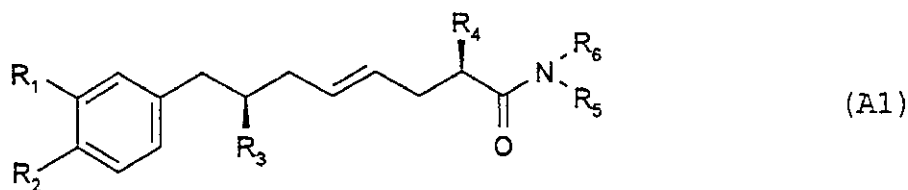
30

## 【0006】

及び特に、式A1:

## 【0007】

## 【化11】



40

## 【0008】

(式中、 $R_1$  及び  $R_2$  は、互いに独立して、H、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_1 \sim C_6$  ハロゲンアルキル、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシ- $C_1 \sim C_6$  アルキル、又は  $C_1 \sim C_6$  アルコキシ- $C_1 \sim C_6$  アルキルオキシであり； $R_3$  は、 $C_1 \sim C_6$  アルキルであり； $R_4$  は、 $C_1 \sim C_6$  アルキルであり； $R_5$  は、 $C_1 \sim C_6$  アルキルであり、 $R_6$  は、 $C_1 \sim C_6$  アルキルもしくは  $C_1 \sim C_6$  アルコキシであるか、又は  $R_5$  及び  $R_6$  は、一緒になって、場合により  $C_1 \sim C_4$  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  $CH_2CH_2O-C(O)-$  である)

50

に対応しうる。

【0009】

式 A 及び A 1 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、 $R_1 \sim R_4$ 、 $R_5$  及び  $R_6$  は、上記で定義したとおりであり、 $Y$  は、Cl、Br 又は I であり、 $Z$  は、Cl、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 Cl である。

【0014】

式 B の化合物は、欧州特許第 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 - ジハロゲンプロペン (例えば、trans - 1, 3 - ジクロロプロペン) 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、強塩基で脱離させることによって、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。鹸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

【 0 0 1 7 】

【 化 1 4 】



【 0 0 1 8 】

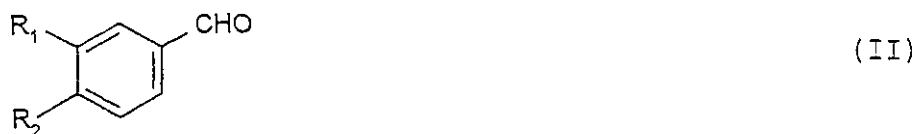
(式中、 $R_1$  及び  $R_2$  は、互いに独立して、 $H$ 、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_1 \sim C_6$  ハロゲンアルキル、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシ -  $C_1 \sim C_6$  アルキル、又は  $C_1 \sim C_6$  アルコキシ -  $C_1 \sim C_6$  アルキルオキシであり、及び  $R_3$  は、 $C_1 \sim C_6$  アルキルである)

の化合物の調製方法であって、

a) 式 I I :

【 0 0 1 9 】

【 化 1 5 】



20

【 0 0 2 0 】

(式中、 $R_1$  及び  $R_2$  は、上記で定義したとおりである)

の化合物を式 I I I :

【 0 0 2 1 】

【 化 1 6 】



30

【 0 0 2 2 】

(式中、 $R_3$  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 :

【 0 0 2 3 】

【 化 1 7 】



40

【 0 0 2 4 】

(式中、 $R_7$  は、 $C_1 \sim C_{12}$  アルキル、 $C_3 \sim C_8$  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 :

【 0 0 2 5 】

【 化 1 8 】



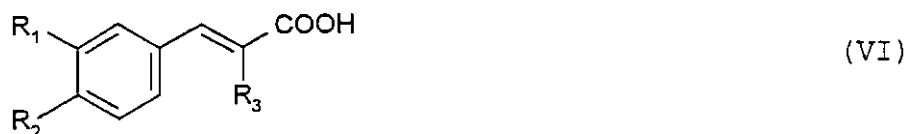
【 0 0 2 6 】

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 V I：

【 0 0 2 7 】

【 化 1 9 】



10

【 0 0 2 8 】

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 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を含む方法である。

20

【 0 0 2 9 】

R<sub>1</sub> 及び R<sub>2</sub> 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。

【 0 0 3 0 】

R<sub>1</sub> 及び R<sub>2</sub> 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。

30

【 0 0 3 1 】

R<sub>1</sub> 及び R<sub>2</sub> 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。

【 0 0 3 2 】

R<sub>1</sub> 及び R<sub>2</sub> は、直鎖状又は分岐鎖状アルコ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 - エトキシプロブ - 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。

40

【 0 0 3 3 】

R<sub>1</sub> 及び R<sub>2</sub> は、直鎖状又は分岐鎖状 C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルコキシ - C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> 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 - メトキシプロブ - 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

50



プロブ - 3 - イルオキシ、1 - エトキシプロ - 4 - イルオキシ、エトキシペンチルオキシ、エトキシヘキシルオキシ、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】

好ましい態様において、 $R_1$  は、メトキシ -  $C_1 \sim C_4$  アルキルオキシ又はエトキシ -  $C_1 \sim C_4$  アルキルオキシであり、 $R_2$  は、好ましくはメトキシ又はエトキシである。 $R_1$  が1 - メトキシプロブ - 3 - イルオキシであり、 $R_2$  がメトキシである式 I の化合物は、特に相当好ましい。

【0035】

$R_3$  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。好ましい態様において、式 I の化合物中の  $R_3$  は、イソプロピルである。

【0036】

$R_1$  がメトキシ - n - プロポキシであり、 $R_2$  がメトキシであり、 $R_3$  がイソプロピルである式 I の化合物は、特に好ましい。

【0037】

$R_7$  は、好ましくは  $C_1 \sim C_6$  アルキルであり、 $C_1 \sim C_4$  アルキルが特に好ましい。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、欧州特許第 0 6 7 8 5 0 3 - 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 III 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、-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C<sub>2</sub>~C<sub>4</sub>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、C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>アルキル、C<sub>3</sub>~C<sub>8</sub>シクロアルキル、C<sub>6</sub>~C<sub>12</sub>アリール、及びC<sub>6</sub>~C<sub>12</sub>アリール-C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>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C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>フルオロアルキル又はC~C<sub>12</sub>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C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキル又はC<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>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。

10

## 【0043】

キラルジ第三ジホスフィンの一部の例は、(R<sub>2</sub>P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ルホスフィノである)1, 2-ジ-R<sub>2</sub>P-プロパン、2, 3-ジ-R<sub>2</sub>P-ブタン、1, 2-ジ-R<sub>2</sub>P-ノルボルナン又はノルボルナジエン、1, 2-ジ-R<sub>2</sub>P-シクロペンタン、1, 2-ジ-R<sub>2</sub>P-N-メチルピロリジン、2, 2-ジ-R<sub>2</sub>P-ピフェニル又はピナフチル、2, 2-ジ-R<sub>2</sub>P-6-メチル又は6, 6-ジメチルピフェニル、2, 2-ジ-R<sub>2</sub>P-6-メトキシ又は6, 6-ジメトキシピフェニル、及び1-(R<sub>2</sub>P-エチル)-2-R<sub>2</sub>P-フェロセンである。

20

## 【0044】

良好な光学収率は、式VII又はVIIa:

## 【0045】

## 【化20】

30



## 【0046】

(式中、

Me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、Cl、Br又はIであり;

E<sup>-</sup>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C<sub>2</sub>~C<sub>4</sub>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)

40

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、C<sub>2</sub>~C<sub>12</sub>オレフィンであることができ、C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>オレフィンが好ましく、C<sub>2</sub>~C<sub>4</sub>オレフィンは、特に好ましい。例には、プロペン、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CH<sub>2</sub>基によって連結される。例には、1, 3-ペンタジエン、シクロペンタジエン、1, 5-ヘキサジエン、1

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】

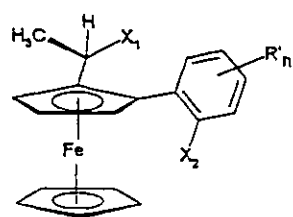
式VIIにおいて、Zは、好ましくはCl又はBrである。E<sub>1</sub>の例は、ClO<sub>4</sub><sup>-</sup>、CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub><sup>-</sup>、CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub><sup>-</sup>、HSO<sub>4</sub><sup>-</sup>、BF<sub>4</sub><sup>-</sup>、B(フェニル)<sub>4</sub><sup>-</sup>、PF<sub>6</sub><sup>-</sup>、SbCl<sub>6</sub><sup>-</sup>、AsF<sub>6</sub><sup>-</sup>又はSbF<sub>6</sub><sup>-</sup>である。

【0049】

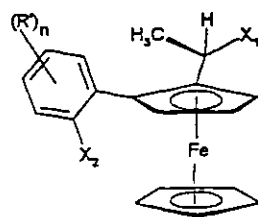
不斉触媒に既知配位子を用いて、最適化された条件のもとで、約80% eeまでの光学収率を達成することができる。意外にも、フェロセニル主鎖を有する新規配位子は、式VIの化合物の不斉水素化に特に適することがわかった。式VII及びVIIaの金属錯体においてこれらの新規配位子を用いて、少なくとも95% eeの光学収率を達成することができる。これは、工業規模での製造についての実質的なコスト節約を意味する。したがって、工程d)において、式VII又はVIIa：

【0050】

【化21】



(VIII)



(VIIIa)

【0051】

(式中、

nは、0又は1～4の整数であり、Rは、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル、-CF<sub>3</sub>及びC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>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

X<sub>1</sub>及びX<sub>2</sub>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及び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】

X<sub>1</sub>及びX<sub>2</sub>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PR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>(式中、R<sub>8</sub>及びR<sub>9</sub>は、同じ又は異なり、及び分岐鎖状C<sub>3</sub>～C<sub>8</sub>アルキル、C<sub>3</sub>～C<sub>8</sub>シクロアルキル、又は非置換又は1～3個のC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルコキシもしくは-CF<sub>3</sub>で置換されたフェニルである)

に対応する。

【0055】

X<sub>1</sub>及びX<sub>2</sub>が、PR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>基である(R<sub>8</sub>及びR<sub>9</sub>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CF<sub>3</sub>で置換されたフェニルである)場合、式VIIの配位子が特に好ましい。

## 【0056】

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。

## 【0057】

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

## 【0058】

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、高温でより低温でのほうが良い。

## 【0059】

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、 $10^5 \sim 2 \times 10^7$  Pa (パスカル)の範囲でありうる。

## 【0060】

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

## 【0061】

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(ペンタン、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、キシレン)、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。

30

40

## 【0062】

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、鉍酸が存在する状態で行うことができる。

## 【0063】

本発明の位置選択的及びエナンチオ選択的方法を用いて、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。

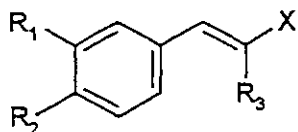
50

【 0 0 6 4 】

本発明のさらなる目的は、式 I X :

【 0 0 6 5 】

【 化 2 2 】



(IX)

【 0 0 6 6 】

10

(式中、 $R_1$ 、 $R_2$  及び  $R_3$  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。

【 0 0 6 7 】

上記の態様及び選好は、 $R_1$ 、 $R_2$ 、及び  $R_3$  にあてはまる。

【 0 0 6 8 】

以下の例は、本発明をさらに詳細に説明するものである。

【 0 0 6 9 】

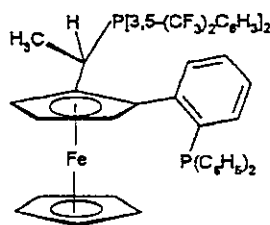
A) 配位子の調製

例 A 1 :

20

【 0 0 7 0 】

【 化 2 3 】



(L1)

30

【 0 0 7 1 】

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、L 2 の調製

0 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 3 3 m l ( 4 3 m m o l ) を、3 2 m l のテトラヒドロフラン ( T H F ) 中の 1 0 g ( 3 8 . 9 m m o l ) の ( + ) - ( R ) - 1 - N , N - ジメチルアミノエチルフェロセン ( L 1 ) の脱気溶液に一滴ずつ添加した。3 0 分後、まだ 0 で、ジエチルエーテル中の  $Z n C l _ 2$  の 1 モル溶液 4 4 m l 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 . 4 g ( 2 m m o l ) の塩化ビス - ジフェニルホスフィノパラジウム ( I I )、及び 5 0 m l の T H F 中の 2 2 . 6 4 g ( 8 0 m m o l ) 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を用いて溶媒を除去し、残渣を  $C H _ 2 C l _ 2$  に溶解して、水で抽出した。水性相を 3 0 m l の  $C H _ 2 C l _ 2$  で 3 回抽出し、混合有機相を 2 0 m l の水で 2 回洗浄した。M g S O <sub>4</sub> 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 9 0 に基づくクロマトグラフィーに付した。6 0 : 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 . 6 5 g ( 1 1 . 3 m m o l 、 3 0 % ) になった。

40

【 0 0 7 2 】

【 表 1 】

$^1\text{H-NMR}$ :  $\delta$  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).

$[\alpha]^{20}$  (nm): +75.9 ° (589), + 61.4 ° (578), -45.4 ° (546) ( $c = 1$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

10

#### 【 0 0 7 3 】

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、L 3 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 . 5 m l を、2 5 m l の THF 中の 2 g ( 4 . 8 7 m m o l ) の L 2 の脱気溶液に一滴ずつ添加した。4 0 分後、反応混合物を放置して室温まで温め、その後、1 . 1 m l ( 6 . 6 m m o l ) のジフェニルクロロホスフィンを一滴滴ずつ添加した。1 8 時間後、3 0 m l の飽和  $\text{NaHCO}_3$  溶液を添加した。有機相を分離除去し、水性相を 2 0 m l の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で 2 回抽出した。混合有機相を 2 0 m l の水で 2 回洗浄し、 $\text{MgSO}_4$  を用いて乾燥させた。真空下で溶媒を除去し、シリカゲル 6 0 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 = 9 5 : 5 ) に付した後、2 . 1 5 g ( 4 . 1 6 m m o l 、 8 5 . 4 % ) の生成物を生じた。

20

#### 【 0 0 7 4 】

##### 【表 2】

$^1\text{H-NMR}$ :  $\delta$  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).

30

$^{31}\text{P-NMR}$ :  $\delta$  -14.09.

$[\alpha]^{20}$  (nm): -23.7 ° (589), -47.5 ° (578), -203.2 ° (546) ( $c = 1$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

#### 【 0 0 7 5 】

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、L 4 の調製

1 5 m l のアセトン中の 1 g ( 1 . 9 3 m m o l ) の L 3 の溶液に、0 . 8 m l の 3 0 %  $\text{H}_2\text{O}_2$  を一滴ずつ添加した。溶液を 4 5 分間、室温で攪拌し、その後、2 0 m l の飽和  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$  溶液を添加した。2 5 m l の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で 3 回抽出した後、混合有機相を 2 0 m l の水で 2 回洗浄し、 $\text{MgSO}_4$  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 9 0 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。8 0 : 2 0 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 9 9 0 m g ( 1 . 8 6 m m o l 、 9 6 % ) の収量が得られた。

40

#### 【 0 0 7 6 】

##### 【表 3】

$^1\text{H-NMR}$ :  $\delta$  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).

$^{31}\text{P-NMR}$ :  $\delta$  31.67.

$[\alpha]^{20}$  (nm):  $-160^\circ$  (589),  $-200.6^\circ$  (578),  $-449.4^\circ$  (546) ( $c = 0.5$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

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 の脱気溶液に、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  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  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  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  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 ( $^{31}\text{P-NMR}$  によって測定) で生じたが、これらを分離しなかった。 $^1\text{H-NMR}$  データは、主異性体のものである。

20

#### 【0078】

##### 【表 4】

$^1\text{H-NMR}$ :  $\delta$  1.32 (dd,  $J_1=6.1$  Hz,  $J_2=6.8$  Hz, 3H), 3.47 (m, 1H, Cp), 3.79 (dq,  $J_1=2.8$  Hz,  $J_2=7.1$  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

$^{31}\text{P-NMR}$ : main component:  $\delta$  4.63, 30.29; secondary component:  $\delta$  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

40

20 ml の THF 中の 1.97 g (2.08 mmol) の L 6 の脱気溶液に、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)<sub>4</sub> 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  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  の混合物を移動相として用いた。

#### 【0080】

50

## 【表 5】

$^1\text{H-NMR}$ :  $\delta$  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).

$^{31}\text{P-NMR}$ : main component:  $\delta$  -14.04 (d,  $J=23.5$  Hz), 3.55 (d,  $J=23.5$  Hz); secondary component:  $\delta$  -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) ( $c=0.57$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

10

## 【0081】

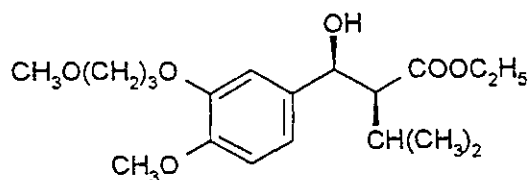
B) (R) - 3 - [ 4 -  $\text{CH}_3\text{O}$  - 3 - (  $\text{CH}_3\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{O}$  ) - フェン - 1 - イル ] - 2 - イソプロピルプロピオン酸の調製

例 B 1 :

20

## 【0082】

## 【化 2 4】



(B1)

## 【0083】

30

の調製

436 ml のジイソプロピルアミンと 2.6 l のテトラヒドロフランの溶液を -20 に冷却し、1.234 l の  $n$ -ヘキシルリチウム (ヘキサン中 2.5 M) を 15 分間かけて一滴ずつ添加した。1.7 l のテトラヒドロフラン中の 368 g 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、1.7 l のテトラヒドロフラン中の 584 g 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、2.15 l 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 x 8 l) で抽出した。有機相を 0.5 N の塩酸 (1 x 4.3 l)、水 (1 x 4.4 l) 及びブライン (1 x 4.4 l) で連続して洗浄した。硫酸ナトリウム (1.6 kg) を用いて混合有機相を乾燥させ、濾過して、ロータリーエバポレータ内で煮詰めた。酢酸エチル (1 l) 及びヘキサン (1 l) からの結晶化によって、残渣から標記化合物 B 1 を白色固体として得た (656 g、72%) :

40

## 【0084】

## 【表 6】



$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 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.

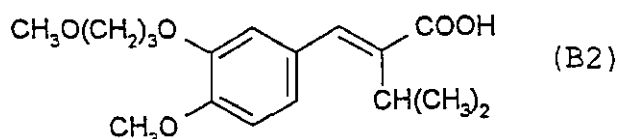
【 0 0 8 5 】

例 B 2 :

【 0 0 8 6 】

【 化 2 5 】

10



【 0 0 8 7 】

の調製

3.2 l のテトラヒドロフラン中の 649 g (含有率: 98.3%) の B1 及び 11.0 g の 4-ジメチルアミノピリジンの溶液を 0 に冷却して、187.2 ml 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。4.4 l のテトラヒドロフラン中の 606 g 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。2 l の水を添加し、35 で 7.6 l のテトラヒドロフランを蒸留除去した後、6.5 l のエタノール及び 0.9 l 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、7.2 l の t-ブチルメチルエーテル及び 3 l 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 7.2 l の t-ブチルメチルエーテルで抽出した。その後、有機相を 7.2 l の水及び 7.2 l のブラインで連続して洗浄した。硫酸マグネシウム (2 kg) を用いて混合有機相を乾燥させ、濾過して、ロータリーエバポレータ内で濃縮した。ジイソプロピルエーテル (2.4 l) 及びヘキサン (2.4 l) からの結晶化によって、残渣から 470 g の粗標記化合物を得た。ジイソプロピルエーテル (2 l) 及びヘキサン (2 l) からの再結晶化後、純粋な標記化合物 B2 (454.3 g、81.8%) を得た:

【 0 0 8 8 】

【 表 7 】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 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.

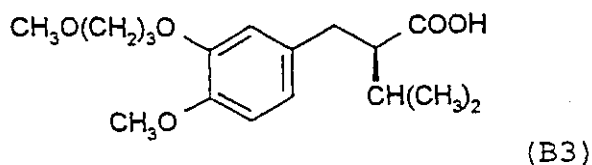
40

【 0 0 8 9 】

例 B 3 :

【 0 0 9 0 】

【 化 2 6 】



## 【0091】

## の調製

排気及びアルゴンでのパ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  $[Rh(NBD)_2]BF_4$  及び 15.3 mg (0.0164 mmol) の L1 を入れた。その後、20 ml の脱気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 の脱気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ブに押し込んだ。3 回のパージサイクル (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。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) 光学収率 > 95% R-異性体 :

## 【0092】

## 【表 8】

 $^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ ):

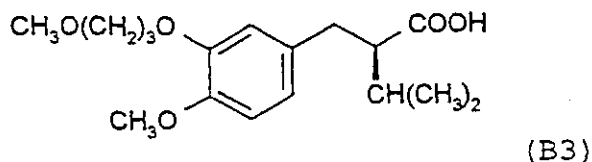
1.03 (m, 6H), 1.95 (m, 1H), 2.07 (m, 2H), 2.48 (m, 1H), 2.81 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.60 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 4.10 (m, 2H), 6.70 - 6.80 (m, 3H) ppm.

## 【0093】

## 例 B4 :

## 【0094】

## 【化 27】



## 【0095】

## の調製

排気及びアルゴンでのパ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  $[Rh(NBD)(OCCF_3)]_2$  及び 4.75 mg (0.0051 mmol) の L1 を入れた。その後、5 ml の脱気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 の脱気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ブに押し込んだ。3 回のパージサイクル (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、

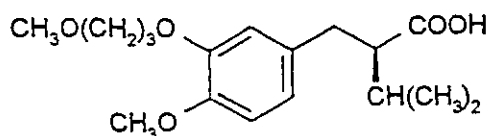
スターラーのスイッチを入れることによって開始させ、室温で行った。反応は、水素の消費（水素のレザー内の圧力の降下）によって起こった。20時間の反応時間の後、全転化を測定した。光学収率は、>95% (R) - 化合物になった。

【0096】

例B5:

【0097】

【化28】



(B3)

10

【0098】

の調製

排気及びアルゴンでのパ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(NBD)(OCCF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] 及び 4.75 mg (0.0051 mmol) の L1 を入れた。その後、5 ml 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 50 ml フラスコに、150 mg (0.486 mmol) の B2 及び 15 ml 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 50 ml の鋼製オートクレーブに押し込んだ。3 回のパージサイクル (アルゴン 20 bar / 水素 20 bar) で、水素圧を最終的に 100 bar 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。

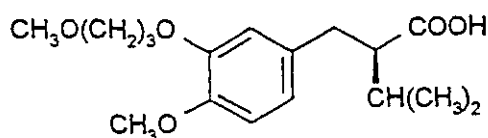
20

【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、1.5 mg (0.004 mmol) の [Rh(NBD)Cl]<sub>2</sub> 及び 3.86 mg (0.004 mmol) の (2S, 4S) - N - (t-ブチルオキシカルボニル) - 4 - (ジシクロヘキシルホスフィノ) - 2 - (ジフェニルホスフィノメチル) ピロリジンを用いた。0.205 g (0.65 mmol) の遊離体 B2 を 10 ml のトルエン中で水素化した。水素圧 60 bar 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

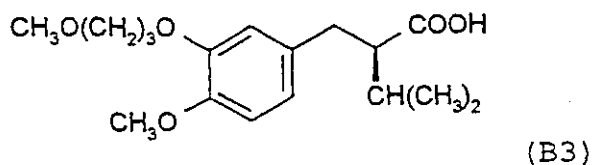
【0102】

例B7:

【0103】

【化30】

50



## 【 0 1 0 4 】

## の調製

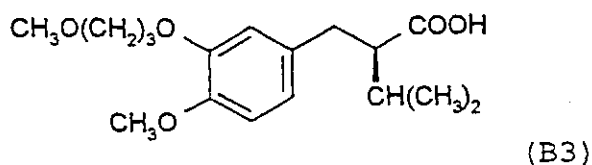
手順は、例 B 6 に記載したものと同様であり、2.2 mg (0.01 mmol) の [Rh (NBD)Cl]<sub>2</sub> 及び 9.6 mg (0.01 mmol) の (R)-1,1-(ジ-3,4,5-メトキシフェニルホスフィノ)-6,6-ジ-メトキシビフェニルを触媒の調製のために用いた。0.304 g (0.99 mmol) の遊離体 B 2 を 10 ml のトルエン中で水素化した。水素圧 60 bar 及び 50 で 18 時間の反応時間の後、転化は、93.5% になり、光学収率は、73.5% ee であった。

## 【 0 1 0 5 】

## 例 B 8 :

## 【 0 1 0 6 】

## 【 化 3 1 】



## 【 0 1 0 7 】

## の調製

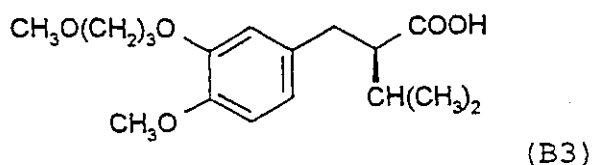
手順は、例 B 6 に記載したものと同様であり、3.0 mg (0.01 mmol) の [Rh (NBD)Cl]<sub>2</sub> 及び 6.19 mg (0.01 mmol) の (R)-(S)-1-{1-(ビス-(ビス-t-ブチルフェニル)ホスフィノ)エチル}-2-(ジフェニルホスフィノ)フェロセンを触媒の調製のために用いた。0.227 g (0.74 mmol) の遊離体 B 2 を 10 ml のトルエン中で水素化した。水素圧 60 bar 及び 30 で 90 時間の反応時間の後、転化は、98.6% になり、光学収率は、49% ee であった。

## 【 0 1 0 8 】

## 例 B 9 :

## 【 0 1 0 9 】

## 【 化 3 2 】



## 【 0 1 1 0 】

## の調製

排気及びアルゴンでのパージを繰り返すことによって、アルゴン雰囲気下で、50 l の鋼製オートクレープに 25 l のメタノールを入れた。その後、アルゴンのもとで 12.00 kg の B 2 を添加した。その懸濁液をアルゴン (2 bar) 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パ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、2.634 g (6.486 mmol) の [Rh (COD)<sub>2</sub>]BF<sub>4</sub> 及び 6.337 g (6.810 mmol) の

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ブに押し込んだ。3回のパージサイクル(アルゴン20 bar/水素20 bar)で、水素圧を50 bar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、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)光学収率>95% R-異性体。

【0111】

10

転化及び光学収率の測定

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 Hypersil 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(光学収率の測定): カラム: Daicel 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 Classification: C07C 67/293;  
51/36, 59/66

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

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

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(36) Priority Data: 1317/00 3 July 2000 (05.07.2000) CH

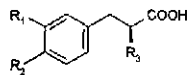
(71) Applicant (for all designated States except US):  
SPEIDEL PHARMA AG [CH/CH] Hirschgässlein  
11, CH 4051 Basel (CH)

(72) Inventors; and

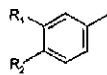
(75) Inventors/Applicants (for US only): HEROLD, Peter  
[CH/CH]; Unterer Rheinweg 124, CH 4057 Basel (CH);  
STUTZ, Stefan [CH/CH]; Reichensteinstasse 19,  
CH 4053 Basel (CH)(74) Agent: R.A. EGLI & CO., Horneggstrasse 4, Postfach,  
CH 8034 Zurich (CH)(81) Designated States (national): AP, AT, AU, AM, AI, AL,  
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CL, CN, CR, CU, CZ,  
DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GG, GL, GM, HR,  
HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR,  
LS, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NZ,  
NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM,  
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,  
KE, LS, MW, MT, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian  
patent (AM, AZ, BY, EG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European  
patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE,  
IT, LU, MC, NL, PL, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF,  
CG, CI, CM, GA, GN, GV, ML, MR, NE, SN, 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  
amendmentsFor 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



(I)



(a)

(57) Abstract: Compounds of  
formula (I), wherein R<sub>1</sub> and R<sub>2</sub>  
are, independently of one another,  
H, C-alkyl, C-haloalkyl,  
C-alkoxy, C-alkoxy-C-alkyl,  
or C-alkoxy-C-alkoxy, and R<sub>3</sub>  
is C-alkyl, are obtainable in highyields by stereoselective addition of R<sub>3</sub>-substituted propionic acid esters to R<sub>1</sub>- and R<sub>2</sub>-substituted benzaldehydes of formula R-CHO  
to form corresponding 3-R-3-hydroxy-2-R<sub>3</sub>-propionic acid esters, conversion of the OH group to a leaving group, subsequent  
regioselective elimination to form 3-R-2-R<sub>3</sub>-propenic acid esters, and their hydrolysis to form corresponding propenic 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,  $\delta$ -amino- $\gamma$ -hydroxy- $\omega$ -aryl-alkanecarboxamides are described which exhibit renin-inhibiting properties and could be used as antihypertensive agents in pharmaceutical preparations. The manufacturing processes 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.

10

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 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 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.

15

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

20

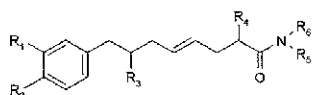
25

30

WO 02/02500

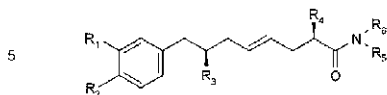
PCT/CH01/00397

~ 2 ~



(A),

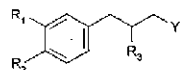
and especially to formula A1



(A1),

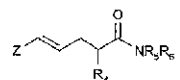
wherein  $R_1$  and  $R_2$  are, independently of one another, H,  $C_1$ - $C_6$ alkyl,  $C_1$ - $C_6$ halogenalkyl,  $C_1$ - $C_6$ alkoxy,  $C_1$ - $C_6$ alkoxy- $C_1$ - $C_6$ alkyl, or  $C_1$ - $C_6$ alkoxy- $C_1$ - $C_6$ alkyloxy,  $R_3$  is  $C_1$ - $C_6$ alkyl,  $R_4$  is  $C_1$ - $C_6$ alkyl,  $R_5$  is  $C_1$ - $C_6$ alkyl,  $R_6$  is  $C_1$ - $C_6$ alkyl or  $C_1$ - $C_6$ alkoxy, or  $R_5$  and  $R_6$  together are tetramethylene, pentamethylene, 3-oxa-1,5-pentylene or  $-CH_2CH_2O-C(=O)-$  substituted if necessary with  $C_1$ - $C_6$ alkyl, phenyl or benzyl.

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



(B),

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



(C),



WO 02/02500

PCT/CH01/00397

- 3 -

wherein R<sub>1</sub> to R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> and R<sub>6</sub> 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-dichloropropene) 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 hydrogenation catalysts to form practically enantiomer-pure  
35 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  $R_1$  and  $R_2$  are, independently of one another, H,  $C_1$ - $C_6$ alkyl,  $C_1$ - $C_6$ halogenalkyl,  $C_1$ - $C_6$ alkoxy,  $C_1$ - $C_6$ alkoxy- $C_1$ - $C_6$ alkyl, or  $C_1$ - $C_6$ alkoxy- $C_1$ - $C_6$ alkyloxy, and  $R_3$  is  $C_1$ - $C_6$ alkyl, comprising

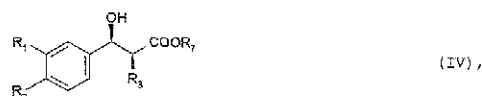
a) the reaction of a compound of formula II



wherein  $R_1$  and  $R_2$  are as defined above, with a compound of formula III,



wherein  $R_3$  is as defined above, to form a compound of IV,



- 25 wherein  $R_7$  is  $C_1$ - $C_{12}$ alkyl,  $C_3$ - $C_6$ cycloalkyl, 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  $R_1$  and  $R_2$  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  $R_1$  and  $R_2$  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 -

R<sub>1</sub> and R<sub>2</sub> 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

R<sub>1</sub> and R<sub>2</sub> 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-methoxyethyl, 1-methoxyprop-3-yl, 1-methoxybut-4-yl, methoxypentyl, methoxyhexyl, ethoxymethyl, 1-ethoxyethyl, 1-ethoxyprop-3-yl, 1-ethoxybut-4-yl, ethoxypentyl, ethoxyhexyl, propyloxymethyl, butyloxymethyl, 1-propyloxyethyl and 1-butyloxyethyl.

10

R<sub>1</sub> and R<sub>2</sub> may be linear or branched C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkoxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkyloxy. 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-methoxyethyl-2-yloxy, 1-methoxyprop-3-yloxy, 1-methoxybut-4-yloxy, methoxypentyloxy, methoxyhexyloxy, ethoxymethyloxy, 1-ethoxyethyl-2-yloxy, 1-ethoxyprop-3-yloxy, 1-ethoxybut-4-yloxy, ethoxypentyloxy, ethoxyhexyloxy, propyloxymethyloxy, butyloxymethyloxy, 1-propyloxyethyl-2-yloxy and 1-butyloxyethyl-2-yloxy.

15

In a preferred embodiment, R<sub>1</sub> is methoxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkyloxy or ethoxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkyloxy, and R<sub>2</sub> is preferably methoxy or ethoxy. Quite especially preferred are compounds of formula I, wherein R<sub>1</sub> is 1-methoxyprop-3-yloxy and R<sub>2</sub> is methoxy.

20

R<sub>3</sub> 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 embodiment, R<sub>3</sub> in compounds of formula I is isopropyl.

25

30

35

WO 02/02500

PCT/CH01/00397

- 7 -

Especially preferred are compounds of formula I wherein R<sub>1</sub> is methoxy-n-propoxy, R<sub>2</sub> is methoxy and R<sub>3</sub> is isopropyl.

R<sub>1</sub> is preferably C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkyl 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.

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.

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 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 strong bases, alkali metal alcoholates such as potassium t-butylate 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 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%.

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 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.

The asymmetric hydrogenation in process step d) of  $\alpha,\beta$ -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. 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, 1,3 or 1,4 position are bonded to a C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>carbon 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 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>cycloalkyl, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>aryl, and C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>aryl- C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkyl. Cycloalkyl and aryl may be unsubstituted or substituted with C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkoxy,

WO 02/02500

PCT/CH01/00397

- 9 -

C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>fluoroalkyl or C-C<sub>12</sub>secondary amino. Suitable phosphine groups are also phosphanyl, preferably five-member phosphanyl, which if necessary is substituted in one or both α-positions with C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkyl or C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkoxy.

5 Some examples of chiral ditertiary diphosphines are (R)<sub>2</sub>P is for example diphenylphosphino or dicyclohexylphosphino, substituted if necessary) 1,2-Di-R<sup>n</sup><sub>2</sub>P-propane, 2,3-Di-R<sup>n</sup><sub>2</sub>P-butane, 1,2-Di-R<sup>n</sup><sub>2</sub>P-norbornane or -norbornadiene, 1,2-Di-R<sup>n</sup><sub>2</sub>P-cyclopentane, 1,2-Di-R<sup>n</sup><sub>2</sub>P-N-methylpyrrolidine, 2,2'-Di-R<sup>n</sup><sub>2</sub>P-biphenyl or -binaphthyl, 2,2'-Di-R<sup>n</sup><sub>2</sub>P-6-methyl or -6,6'-dimethylbiphenyl, 2,2'-Di-R<sup>n</sup><sub>2</sub>P-6-methoxy or -6,6'-dimethoxybiphenyl, and 1-(α-R<sup>n</sup><sub>2</sub>P-ethyl)-2-R<sup>n</sup><sub>2</sub>P-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<sup>-</sup> 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 C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> 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 C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> olefins, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>olefins being preferred and C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>olefins 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

WO 02/02500

PCT/CH01/00397

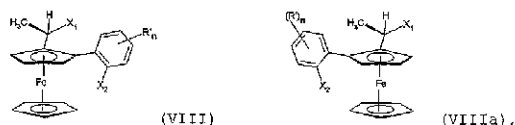
- 10 -

one or two  $\text{CH}_2$  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  $\text{E}_n$  are  $\text{ClO}_4^-$ ,  $\text{CF}_3\text{SO}_3^-$ ,  $\text{CH}_3\text{SO}_3^-$ ,  $\text{HSO}_4^-$ ,  $\text{BF}_4^-$ ,  $\text{B}(\text{phenyl})_4^-$ ,  $\text{PF}_6^-$ ,  $\text{SbCl}_6^-$ ,  
 10  $\text{AsF}_6^-$  or  $\text{SbF}_6^-$ .

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  $\text{R}'$  represents the same or different substituents selected from the  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ alkyl-,  $-\text{CF}_3$  and  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ alkoxy group; and

30  $\text{X}_1$  and  $\text{X}_2$  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 alkoxyl are methoxy, ethoxy, n- and i-propoxy, n-, i- and t-butoxy. Methoxy and ethoxy are preferred and methoxy is especially

10 preferred.

The X<sub>1</sub> and X<sub>2</sub> groups may be different or preferably the same and correspond to formula PR<sub>3</sub>R<sub>3</sub>, wherein R<sub>3</sub> and R<sub>3</sub> are the same or different and represent branched C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>alkyl, C<sub>3</sub>-  
15 C<sub>6</sub>cycloalkyl, or unsubstituted or phenyl substituted with one to three C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkoxy, or -CF<sub>3</sub>.

Special preference is for ligands of formulae VIII and VIIIa, wherein n is 0, and X<sub>1</sub> and X<sub>2</sub> are a PR<sub>3</sub>R<sub>3</sub> group,  
20 wherein R<sub>3</sub> and R<sub>3</sub> in each case are cyclohexyl, phenyl or phenyl substituted with 1 or 2 methyl, methoxy or CF<sub>3</sub>.

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-5,583,241. 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  $10^5$  to  $2 \times 10^7$  Pa (Pascal).

Catalysts are preferably used in quantities from 0.0001 to 15 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.

The preparation of catalysts as well as process step d) and 20 the other process steps may be carried out in the absence or 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, 25 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

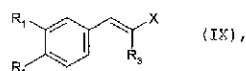
- 13 -

5 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, diethylene glycol monomethyl ether) and water. The solvents may be used alone or in a combination of at least two solvents.

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

15 Using the regioselective and enantioselective process 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  $R_1$ ,  $R_2$  and  $R_3$  are as defined hereinbefore and X is the -COOH group.

The embodiments and preferences described hereinabove apply  
30 for  $R_1$ ,  $R_2$ , and  $R_3$ .

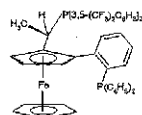
The following examples explain the invention in more detail.

WO 02/02500

PCT/CH01/00397

- 14 -

## A) Preparation of the ligands



Example A1: Preparation of (L1)

## 5 a) Preparation of (R,S)-2-(2-bromophenyl)-1-(1-N,N-dimethylamino)ethylferrocene, L2

At 0°C, 33 ml (43 mmol) of a 1.3 molar solution of *s*-butyl lithium in cyclohexane is added dropwise to a degassed solution of 10 g (38.9 mmol) (+)-(+)-1-N,N-dimethylaminoethyl ferrocene (L1) in 32 ml tetrahydrofuran (THF).  
 10 After 30 minutes, still at 0°C, 44 ml of a 1 molar solution of ZnCl<sub>2</sub> 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-diphenylphosphino-  
 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 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and extracted with water. The aqueous phase is extracted 3 times  
 20 with 30 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and the combined organic phases are washed twice with 20 ml water. After drying over MgSO<sub>4</sub> 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%).

<sup>1</sup>H-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 -

$[\alpha]^{20}_{\text{D}}$  (nm): +75.9 ° (589), + 61.4 ° (578), -45.4 ° (546) (c = 1, CHCl<sub>3</sub>)

b) Preparation of (R<sub>c</sub>,S<sub>p</sub>)-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 NaHCO<sub>3</sub> solution is added. The organic phase is separated off and the aqueous phase is extracted twice with 20 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The combined organic phases are washed twice with 20 ml water and dried over MgSO<sub>4</sub>. 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.

<sup>1</sup>H-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).

<sup>31</sup>P-NMR: δ -14.09.

$[\alpha]^{20}_{\text{D}}$  (nm): -23.7 ° (589), -47.5 ° (578), -203.2 ° (546) (c = 1, CHCl<sub>3</sub>).

c) Preparation of (R<sub>c</sub>,S<sub>p</sub>)-1-[1-(N,N-dimethylamino)ethyl]-2-(2-diphenylphosphinophenyl)-ferrocene, L4

To a solution of 1 g (1.93 mmol) L3 in 15 ml acetone, 0.8 ml 30% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> is added dropwise. The solution is stirred for 45 minutes at room temperature, and then 20 ml saturated Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub> solution is added. After extraction 3 x 25 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> the combined organic phases are washed with 2 x 20 ml water and dried over MgSO<sub>4</sub>. 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 <sup>1</sup>H-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).  
 10 <sup>31</sup>P-NMR: δ 31.67.  
 [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> (mm): -160° (589), -200.6° (578), -449.4° (546) (c = 0.5, CHCl<sub>3</sub>).

15 d) Preparation of (R<sub>c</sub>,S<sub>p</sub>)-1-[1-bis-(bis-3,5-trifluoromethylphenyl)phosphino]ethyl]-2-(2-diphenylphosphinylphenyl)ferrocene, L6

To a degassed solution of 1.25 g (2.35 mmol) L4 in 15 ml 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 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and chromatographed on aluminium oxide 90. Non-polar impurities are removed by elution with hexane, and subsequent elution with a mixture of CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 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 <sup>31</sup>P-NMR), but these are not separated. The <sup>1</sup>H-NMR data are those of the principal isomer.

<sup>1</sup>H-NMR: δ 1.32 (dd, J<sub>1</sub>=6.1 Hz, J<sub>2</sub>=6.8 Hz, 3H), 3.47 (m, 1H, Cp), 3.79 (dq, J<sub>1</sub>=2.8 Hz, J<sub>2</sub>=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).

WO 02/02500

PCT/CH01/00397

- 17 -

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

e) Preparation of title compound (R<sub>C</sub>,S<sub>E</sub>)-1-[1-[bis-(bis-3,5-trifluoromethylphenyl)phosphino]-ethyl]-2-(2-diphenylphosphinophenyl)ferrocene, L1

To a degassed solution of 1.97 g (2.08 mmol) L6 in 20 ml THF, 9.2 ml polymethyl hydrosiloxane and 5.04 ml Ti(O<sup>i</sup>-Propyl)<sub>4</sub> 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, 91.8%). The two diastereomers are separated by chromatography on silica gel. A mixture of petroleum ether and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> in a ratio of 80:20 is used as the mobile phase.

<sup>1</sup>H-NMR: δ 1.32 (dd, J<sub>1</sub>=6.1 Hz, J<sub>2</sub>=6.8 Hz, 3H), 3.29 (s, 1H, Cp), 3.66 (dq, J<sub>3</sub>=J<sub>4</sub>=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).

<sup>31</sup>P-NMR: main component: δ -14.04 (d, J=23.5 Hz), 3.35 (d, J=23.5 Hz); secondary component: δ -15.19 (d, J=28.5 Hz), -5.16 (d, J=28.5 Hz).

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> (nm): -0.88 (589), -7.72 (578), -52.8 (546) (c=0.57, CHCl<sub>3</sub>).

WO 02/02500

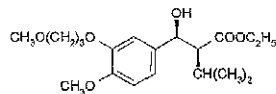
PCT/CH01/00397

- 18 -

B) Preparation of (R)-3-[4'-(CH<sub>3</sub>O-3'-(CH<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>O)-phen-1-yl)-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  
 10 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 (11 l), title compound B1 is obtained from the  
 25 residue as a white solid (656 g, 72 %): <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 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.

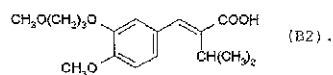
30



WO 02/02500

PCT/CH01/00397

- 19 -

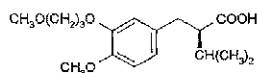
Example B2: Preparation of

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-butyrate 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: <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 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  
 30 (s, 1H), COOH (exchanged) ppm.

WO 02/02500

PCT/CH01/00397

- 20 -

Example B3: Preparation of

(B3).

5 In a flask with a magnetic stirrer, 5.83 mg (0.0156 mmol) [Rh(NBD)<sub>2</sub>][BF<sub>4</sub>] 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

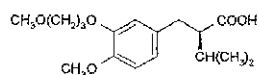
25 2) optical yield > 95% R-isomer; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.03 (m, 6H), 1.95 (m, 1H), 2.07 (m, 2H), 2.48 (m, 1H), 2.81 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.60 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 4.10 (m, 2H), 6.70 – 6.80 (m, 3H) ppm.

30

WO 02/02500

PCT/CH01/00397

- 21 -

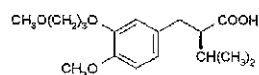
Example B4: Preparation of

(B3).

- 5 In a flask with a magnetic stirrer, 1.50 mg (0.0024 mmol) [Rh(NBD)(OCCF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] 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



(B3).

- In a flask with a magnetic stirrer, 1.50 mg (0.0024 mmol) [Rh(NBD)(OCCF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] 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

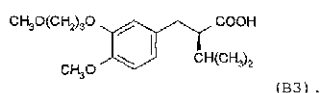
PCT/CH01/00397

- 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 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 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



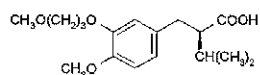
The procedure is analogous to that described under Example B5. For preparation of the catalyst, 1.5 mg (0.004 mmol) [Rh(NBD)Cl]<sub>2</sub> and 3.86 mg (0.004 mmol) (2S,4S)-N-(*t*-butyloxycarbonyl)-4-(dicyclohexylphosphino)-2-(diphenylphosphino-methyl)pyrrolidine are used. 0.205 g (0.65 mmol) of educt B2 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 98.9% and the optical yield is 80% ee.

25

WO 02/02500

PCT/CH01/00397

- 23 -

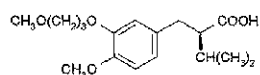
Example B7: Preparation of

(B3).

5 The procedure is analogous to that described under Example B6, and 2.2 mg (0.01 mmol)  $[\text{Rh}(\text{NBD})\text{Cl}]_2$  and 9.6 mg (0.01 mmol) (R)-1,1'-(di-3,4,5-methoxyphenylphosphino)-6,6'-di-methoxybiphenyl 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



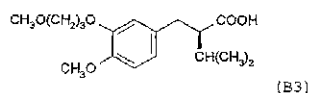
(B3).

The procedure is analogous to that described under Example B6, and 3.0 mg (0.01 mmol)  $[\text{Rh}(\text{NBD})\text{Cl}]_2$  and 6.19 mg (0.01 mmol) (R)-(S)-1-[1-[bis-(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  
 20 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  $[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$  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.

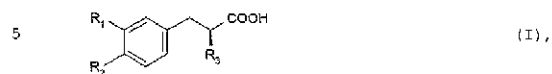
WO 02/02500

PCT/CH01/00397

- 26 -

What is claimed is:

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



wherein R<sub>1</sub> and R<sub>2</sub> are, independently of one another, H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>halogenalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkoxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkyl, or C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkoxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkyloxy, and R<sub>3</sub> is C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkyl  
 10 comprising

a) the reaction of a compound of formula II

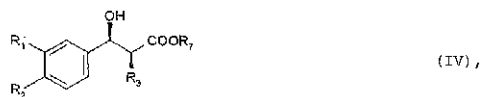


15 wherein R<sub>1</sub> and R<sub>2</sub> are as defined hereinbefore, with a compound of formula III,



wherein R<sub>7</sub> is as defined hereinbefore, to form a compound of formula IV,

20



wherein R<sub>7</sub> is C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>cycloalkyl, 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 which the chiral bidentate ligands are bonded, to form a compound of formula I.

2. A process according to claim 1, comprising R<sub>1</sub> as methoxy-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkyloxy or ethoxy-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkyloxy and R<sub>2</sub> as methoxy or ethoxy.

3. A process according to claim 2, comprising R<sub>1</sub> as 1-methoxyprop-3-yloxy and R<sub>2</sub> as methoxy.

4. A process according to claim 1, comprising R<sub>3</sub> as a linear or branched C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkyl.

5. A process according to claim 4, comprising R<sub>3</sub> as isopropyl.

30

WO 02/02500

PCT/CH01/00397

- 28 -

6. A process according to claim 1, comprising  $R_1$  as 1-methoxy-n-propyloxy,  $R_2$  as methoxy, and  $R_3$  as isopropyl.

7. A process according to claim 1, comprising the processing 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 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).

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,

[LMeYZ] (VII), [LMeY]<sup>+</sup>E<sup>-</sup> (VIIa),

wherein

Me is rhodium;

Y stands for two olefins or one diene;

Z is Cl, Br or I;

E<sup>-</sup> 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 C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> chain of the diphosphine backbone chain, and the diphosphine forms

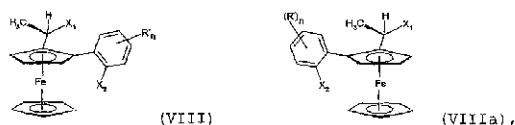
a five to seven-member ring together with the rhodium atom.

WO 02/02500

PCT/CH01/00397

- 29 -

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



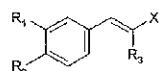
- 5 wherein  
 $n$  is 0 or an integer from 1 to 4 and  $R'$  represents the same or different substituents from the  $C_1$ - $C_4$ alkyl,  $-CF_3$  and  $C_1$ - $C_4$ alkoxy group; and  
 $X_1$  and  $X_2$  are, independently of one another, secondary phosphino.
- 10 12. A process according to claim 11, comprising the  $X_1$  and  $X_2$  groups being the same or different and corresponding to formula  $-PR_nR_s$ , wherein  $R_s$  and  $R_s$  are the same or different and are branched  $C_3$ - $C_8$ alkyl,  $C_3$ - $C_8$ cycloalkyl, or unsubstituted phenyl or phenyl substituted with one to three  $C_1$ - $C_4$ alkyl,  $C_1$ - $C_4$ alkoxy, or  $-CF_3$ .
- 15 13. A process according to claim 11, comprising in formulae VIII and VIIIa  $n$  as 0, and  $X_1$  and  $X_2$  as a  $PR_nR_s$  group, wherein  $R_s$  and  $R_s$  are in each case cyclohexyl, phenyl or phenyl substituted with 1 or 2 methyl, methoxy or  $CF_3$ .
- 20 14. A process according to claim 1, comprising step d) being carried out at temperatures of  $-20$  to  $150$  °C.
- 25 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  $10^5$  to  $2 \times 10^7$  Pa (Pascal).

WO 02/02500

PCT/CH01/00397

- 30 -

17. Compounds of formula IX,



(IX),

wherein

R<sub>1</sub> and R<sub>2</sub>, independently of one another, are H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkyl,  
 5 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>halogenalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkoxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkyl, or  
 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkoxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkyloxy, R<sub>3</sub> is C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkyl, and X is the -COOH  
 group.

18. Compounds according to claim 17, comprising R<sub>1</sub> as  
 10 methoxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkyloxy or ethoxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkyloxy and R<sub>2</sub> as  
 methoxy or ethoxy, R<sub>3</sub> as C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkyl, and X as the -COOH group.

19. Compounds according to claim 18, comprising R<sub>1</sub> as  
 1-methoxy-n-propyloxy and R<sub>2</sub> as methoxy, R<sub>3</sub> as isopropyl, and  
 15 X as the -COOH group.

## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PGI/CH 01/00397
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC 7 C07C67/293 C07C51/36 C07C59/66		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> 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		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
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 XPO02183784	17
Y	abstract 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.		
* Special 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 doubts on priority claims or which is cited to establish the publication date of another citation or referential reason (as specified) "O" document relating to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" 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 technique or theory underlying the invention "X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve 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, such combination being obvious to a person skilled in the art "A" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
30 November 2001		14/12/2001
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. Box 5816, Patentplan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2000, Tx: 31 651 epo nl Fax: (+31-70) 340-3040		Authorized officer Delanghe, P

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (12/01/2002)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Patent Application No.  
PC/1/CH 01/00397

C/(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of documents, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	APPLETON, TREVOR D. ET AL: "Rhodium (I) complexes of ferrocenylphosphines as efficient asymmetric catalysts. The structure of $\text{Fe}(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_3(\text{P}(\text{CMe}_3)_2-1,3)(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_3(\text{CHMeNMe}_2)\text{P}(\text{CMe}_3)_2-1,2))$ " J. ORGANOMET. CHEM. (1985), 279(1-2), 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" TETRAHEDRON 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 H <sub>8</sub> -BINAP-Ru(II) complexes" SYNLETT (1994), (7), 501-3 , XP002183787	17
Y	abstract table 1	1, 14-16
X	UEMURA, TOSHITSUGI ET AL: "Highly Efficient Enantioselective Synthesis of Optically Active Carboxylic Acids by Ru(O <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (S)-H <sub>8</sub> -BINAP!" J. ORG. CHEM. (1996), 61(16), 5510-5516 , XP002183788	17
Y	abstract table 3	1, 9, 14-16
Y	SHAO, LJMING 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
	---	

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Appl. No.  
PC1/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 <sub>3</sub> ·7H <sub>2</sub> 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-2-H <sup>1</sup> -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

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inventor and Applicant No.  
PC1/CH 01/00397

## O.(Continuation) 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 XP002183791 page 835, paragraph 1 -----	1,9-11, 14-16

Form PCT/AR/210 (continuation of form PCT/AR/210) (July 1999)



**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family membersInternational Application No.  
PCT/JP 01/00397

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

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.<sup>7</sup> 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 G,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 パーゼル、ライヒェンシュタイナーシュトラッセ 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ッセ 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、シュベッヒトシュトラッセ 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