

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 391 468**

51 Int. Cl.:

C07F 9/30 (2006.01)

C07B 53/00 (2006.01)

C07F 9/6568 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06730167 .1**

96 Fecha de presentación: **28.03.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1864989**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **12.12.2007**

54 Título: **Procedimiento para la producción de ácido L-2-amino-4-(hidroximetilfosfinil)butanoico**

30 Prioridad:
29.03.2005 JP 2005093949

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
27.11.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
27.11.2012

73 Titular/es:
**MEIJI SEIKA PHARMA CO., LTD. (100.0%)
4-16, KYOBASHI 2-CHOME, CHUO-KU
TOKYO 104-8002, JP**

72 Inventor/es:
**MINOWA, NOBUTO;
NAKANISHI, NOZOMU y
MITOMI, MASAACKI**

74 Agente/Representante:
CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 391 468 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCION

Procedimiento para la producción de ácido L-2-amino-4-(hidroximetilfosfinil)butanoico

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a un procedimiento para la producción de ácido L-2-amino-4-(hidroximetilfosfinil)butanoico (abreviado como L-AMPB en el presente documento), el cual es útil como un herbicida.

Antecedentes de la técnica

10 El ácido D,L-2-amino-4-(hidroximetilfosfinil)butanoico (abreviado como DL-AMPB en la presente invención), es un compuesto bien conocido que tiene una actividad herbicida, y se usa como un herbicida eficaz que tiene un amplio espectro (Solicitud de Patente Japonesa "Kokai" JP-A-52-139727). Sin embargo, se ha mostrado que la actividad herbicida del DL-AMPB es aproximadamente la mitad que la del ácido L-2-amino-4-(hidroximetilfosfinil)butanoico (abreviado como L-AMPB en la presente invención), y que la esencia de la actividad es el L-AMPB (Solicitud de Patente Japonesa "Kokai" JP-A-55-000025, Solicitud de Patente Japonesa "Kokai" JP-A-59-219297). En consecuencia, existe un fuerte deseo de desarrollar un procedimiento eficaz para la producción de L-AMPB de manera selectiva.

15 Los procedimientos convencionalmente conocidos para la producción de L-AMPB incluyen (a) procedimientos que usan microorganismos, enzimas, y (b) procedimientos de síntesis asimétricos. Como los procedimientos (a), existen divulgaciones tal como un procedimiento para la producción de L-AMPB a partir de ácido 4-(hidroximetilfosfinil)-2-oxobutanoico con transaminasa (Solicitud de Patente Japonesa "Kohyo" JP-A-2003-528572) y un procedimiento para someter al N-acetil-DL-AMPB a resolución racémica enzimática para producir L-AMPB (Solicitud de Patente Japonesa "Kohyo" JP-A-2003-505031). Sin embargo, en todos estos procedimientos, existen problemas tales como que la reacción necesita ser llevada a cabo a una baja concentración de sustrato, se requieren procedimientos complicados posteriores de tratamiento y purificación, y además debe usarse una cantidad equimolar o mayor de costoso aminoácido(s) ópticamente activo en la transaminación. Existen divulgaciones, como los procedimientos de síntesis asimétricas (b), tal como un procedimiento para la alquilación de (R)-3-isopropil-2,5-dialcoxi-3,6-dihidropirazina para sintetizar el L-AMPB (Solicitud de Patente Japonesa "Kokai" JP-A-62-132891, y Tetrahedron Lett., pág. 1255, (1987)) y un procedimiento para la conversión de L-vinilglicina en L-AMPB estereoespecíficamente (Tetrahedron Lett., pág. 8263, (1992)). Sin embargo, necesitan usarse costosos aminoácidos ópticamente activos tales como D-valina y L-vinilglicina como un material de partida en estos procedimientos. En consecuencia, existen problemas relacionados con el suministro barato de materia(s) prima en grandes cantidades. Más aún, existen procedimientos de síntesis asimétricas divulgados tal como un procedimiento para la producción de L-AMPB mediante el someter el ácido 2-acetamida-4-(hidroximetilfosfinil)butanoico a reacción de hidrogenación asimétrica (Solicitud de Patente Japonesa "Kokai" JP-A-62-226993, y J. Org. Chem., vol. 56, pág. 1783, (1991)). En este procedimiento, la reacción de hidrogenación asimétrica se lleva a cabo usando un catalizador de rodio que comprende un compuesto de difenilfosfina ópticamente activo como un ligando. Por ello, se estima que este procedimiento es eficaz en términos de uso de fuente quiral en una cantidad catalítica. Sin embargo, existe un problema, tal como que el rendimiento óptico no es alto en este procedimiento.

40 Por otra parte, la reacción de hidrogenación asimétrica para convertir el deshidroaminoácido en aminoácido usando el catalizador de rodio en general, era ya bien conocido anteriormente (Chem. Rev., vol. 103, págs. 3029-3070, (2003)). Sin embargo, la mayoría de las reacciones son reducciones asimétricas contra el deshidroaminoácido que tiene grupo alquilo y grupo arilo en la cadena(s) lateral, y son escasos los ejemplos de reacciones que usan deshidroaminoácido conteniendo sustituyente altamente polar en la cadena(s) lateral.

[Publicación de Patente 1] Solicitud de Patente Japonesa "Kokai" JP-A-52-139727

[Publicación de Patente 2] Solicitud de Patente Japonesa "Kokai" JP-A-55-000025

[Publicación de Patente 3] Solicitud de Patente Japonesa "Kokai" JP-A-59-219297

45 [Publicación de Patente 4] Solicitud de Patente Japonesa "Kok" JP-A-2003-505031

[Publicación de Patente 5] Solicitud de Patente Japonesa "Kokai" JP-A-62-132891

[Publicación de Patente 6] Solicitud de Patente Japonesa "Kokai" JP-A-62-226993

[Documento no Patente 1] Tetrahedron Lett., pág. 1255, (1987)

[Documento no Patente 2] Tetrahedron Lett., pág. 8263, (1992)

50 [Documento no Patente 3] J. Org. Chem., vol. 56, pág. 1783, (1991)

[Documento no Patente 4] Chem. Rev., vol. 103, págs. 3029-3070, (2003)

Divulgación de la invención

Problemas a resolver por la invención

Es un objeto de la presente invención el proporcionar un procedimiento eficaz para la producción de L-AMPB, el cual es útil como un herbicida, en alto exceso enantiomérico mediante reacción de síntesis asimétrica catalítica.

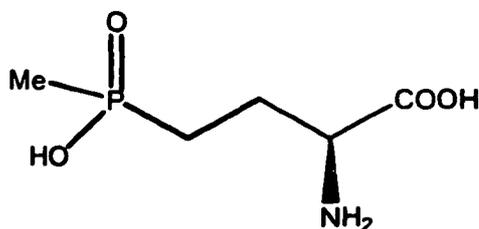
5 Medios para resolver el problema

Los autores de la presente invención han realizado estudios sobre catalizadores asimétricos en reacción de hidrogenación asimétrica del ácido 2-acetilamida-4-(hidroxifosfinil)butenoico y, como un resultado de ellos, han encontrado que el L-AMPB se obtiene de manera eficaz en un alto exceso enantiomérico, en el caso de usar un catalizador de rodio que tiene un ligando fosfina cíclico ópticamente activo. Este hallazgo ha conducido al desarrollo de la presente invención.

10

Es decir, la presente invención se establece tal como sigue a continuación.

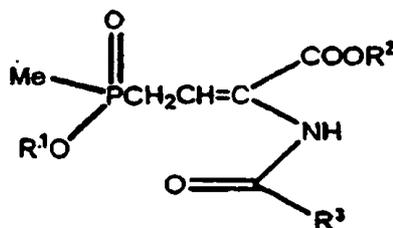
Un procedimiento para la producción de ácido L-2-amino-4-(hidroximetilfosfinil)butanoico representado por la fórmula siguiente (5):



(5)

15 que comprende las etapas de:

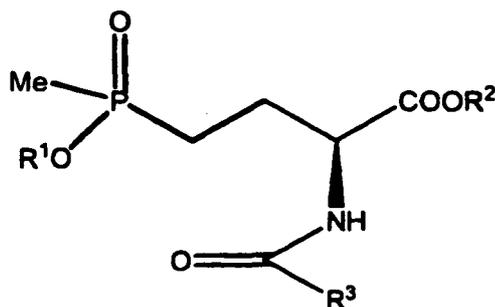
someter un compuesto representado por la fórmula siguiente (1):



(1)

[en la que R¹ y R² representan átomos de hidrógenos idénticos o diferentes o grupo alquilo de C₁₋₄, y R³ representa grupo alquilo de C₁₋₄, grupo arilo, grupo alquilo de C₁₋₄ o grupo arilo]

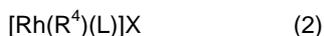
20 a reacción de hidrogenación bajo atmósfera de hidrógeno en la presencia de catalizador asimétrico para producir un compuesto representado por la fórmula siguiente (4):



(4)

[en la que R¹, R² y R³ tienen el mismo significado que en la fórmula (1);

y someter el compuesto producido representado por la fórmula (4) a hidrólisis;
estando representado dicho catalizador asimétrico por la fórmula siguiente (2):



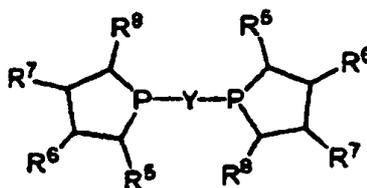
5 [en la que R^4 representa 1,5-ciclooctadieno o norbornadieno, L representa un ligando fosfina cíclico ópticamente activo representado por las fórmulas siguientes (6) u (8), y X representa BF_4 , ClO_4 , PF_6 , SbF_6 , BPh_4 , o OTf (en la que Tf representa el grupo trifluorometanosulfonylo)]

o la fórmula siguiente (3):



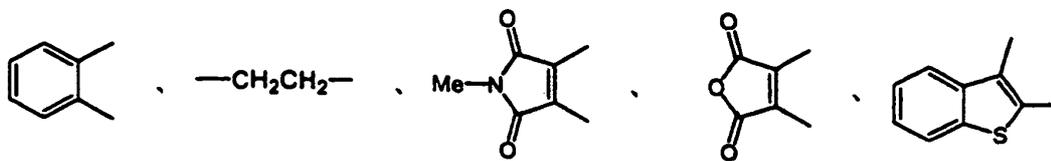
[en la que L tiene el mismo significado que en la fórmula (2), y Z representa átomo de halógeno];

10 siendo dicha fórmula (6):



(6)

[en la que R^5 y R^8 representan grupos alquilo de C_{1-4} , y R^6 y R^7 representan átomo de hidrógeno o grupo hidroxilo, e Y representa un grupo seleccionado entre los grupos representados por las fórmulas siguientes (7):

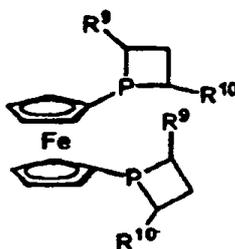


(7)

15

[en la que Me representa grupo metilo];

siendo dicha fórmula (8):



(8)

[en la que R^9 y R^{10} representan grupos alquilo de C_{1-4}].

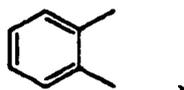
20 Más aún, en una realización preferida de la presente invención, L en la fórmula (2) o (3) puede ser un ligando representado por la fórmula (8), y, en otra realización preferida de la presente invención, L en la fórmula (2) o (3) puede ser un ligando representado por la fórmula (6).

25 En una realización preferida adicional de la presente invención, L puede ser 1,2-bis(2,5-dimetilfosforano) benceno, 1,2-bis(2,5-dietil fosforano) benceno, 1,2-bis(2,5-diisopropil fosforano) benceno, 1,2-bis(2,5-dimetil-3,4-dihidroxifos forano) benceno, 1,2-bis(2,5-dimetil fosforano) etano, o 1,2-bis(2,5-dietil fosforano) etano.

En una realización preferida de la presente invención, puede usarse el catalizador asimétrico representado por la fórmula (2).

En una realización preferida de la presente invención, puede usarse el catalizador asimétrico representado por la fórmula (2), y L en la fórmula (2) puede ser un ligando representado por la fórmula (6).

- 5 En una realización preferida de la presente invención, L en la fórmula (2) o (3) puede ser un ligando representado por la fórmula (6), e Y en el ligando representado por la fórmula (6) puede ser un grupo seleccionado entre los grupos representados por la fórmula siguiente (9):



(9)

-CH₂CH₂-

- 10 En una realización preferida adicional de la presente invención, L en la fórmula (2) o (3) puede ser 1,2-bis(2,5-dimetilfosforano) benceno, 1,2-bis(2,5-dietil fosforano) benceno, 1,2-bis(2,5-diisopropil fosforano) benceno, 1,2-bis(2,5-dimetil-3,4-dihidroxi fosforano) benceno, 1,2-bis(2,5-dimetil fosforano) etano, o 1,2-bis(2,5-dietil fosforano) etano.

- 15 En una realización preferida de la presente invención, puede usarse el catalizador asimétrico representado por la fórmula (2), en la que X es OTf o BF₄.

En una realización preferida de la presente invención, R¹ y R² pueden ser átomos de hidrógeno y R³ puede ser grupo alquilo de C₁₋₄, en la fórmula (1).

Efecto de la invención

- 20 De acuerdo con el procedimiento de la presente invención, el L-AMPB, el cual es útil como un herbicida, puede producirse de manera eficaz con alto exceso enantiomérico, de 92% ee o más.

Modo(s) preferido para llevar a cabo la invención

Los grupos representados por R¹, R² y R³ en los compuestos representados por las fórmulas (1) y (4) usadas en la presente invención han sido ya explicados.

- 25 Los grupos alquilo de C₁₋₄ representados por R¹, R² y R³ o los grupos alquilo de C₁₋₄ que existen sobre el sustituyente representado por R¹, R² y R³ están ejemplificados específicamente por el grupo metilo, grupo etilo, grupo n-propilo, grupo isopropilo, grupo n-butilo, grupo 2-butilo, grupo isobutilo, y grupo t-butilo.

Los grupos arilo representados por R¹, R² y R³ o los grupos arilo sobre los grupos representados por R¹, R² y R³ están ejemplificados específicamente por el grupo fenilo, grupo naftilo, y grupo antraceno.

- 30 El compuesto representado por la fórmula (1) puede sintetizarse mediante el procedimiento descrito en la Solicitud de Patente Japonesa "Kokai" JP-A-62-226993 o en J. Org. Chem., vol. 56, pág. 1783, (1991).

En el compuesto representado por la fórmula (1), es preferible que R¹ y R² sean átomos de hidrógeno, y R³ sea grupo alquilo de C₁₋₄.

Los ejemplos concretos de los compuestos representados por la fórmula (1) incluyen los compuestos siguientes:

- 35 ácido 2-acetamida-4-(hidroximetilfosfinil)butenoico,
 ácido 2-propionilamida-4-(hidroximetilfosfinil)butenoico,
 ácido 2-benzoilamida-4-(hidroximetilfosfinil)butenoico,
 ácido 2-butoxicarbonilamida-4-(hidroximetilfosfinil)butenoico,
 ácido 2-benciloxycarbonilamida-4-(hidroximetilfosfinil)butenoico,
 éster metílico del ácido 2-acetamida-4-(metoxi(metil)fosfinil)butenoico,
 40 éster metílico del ácido 2-propionilamida-4-(metoxi(metil)fosfinil)butenoico,
 éster metílico del ácido 2-benzoilamida-4-(metoxi(metil)fosfinil)butenoico,

éster metílico del ácido 2-butoxicarbonilamida-4-(metoxi(metil)fosfinil)butenoico,
 éster metílico del ácido 2-benciloxycarbonilamida-4-(metoxi(metil)fosfinil)butenoico,
 éster metílico del ácido 2-acetamida-4-(metoxi(metil)fosfinil)butenoico,
 ácido 2-propionilamida-4-(metoxi(metil)fosfinil)butenoico,
 5 ácido 2-benzoilamida-4-(metoxi(metil)fosfinil)butenoico,
 ácido 2-t-butoxicarbonilamida-4-(metoxi(metil)fosfinil)butenoico,
 ácido 2-benciloxycarbonilamida-4-(metoxi(metil)fosfinil)butenoico,
 éster metílico del ácido 2-acetamida-4-(hidroximetilfosfinil)butenoico,
 éster metílico del ácido 2-propionilamida-4-(hidroximetilfosfinil)butenoico,
 10 éster metílico del ácido 2-benzoilamida-4-(hidroximetilfosfinil)butenoico,
 éster metílico del ácido 2-t-butoxicarbonilamida-4-(hidroximetilfosfinil)butenoico, y
 éster metílico del ácido 2-benciloxycarbonilamida-4-(hidroximetilfosfinil)butenoico.

Los grupos representados por R⁵, R⁸, R⁹, R¹⁰, y Z en los catalizadores asimétricos representados por las fórmulas (2) y (3) usadas en la presente invención han sido ya explicados.

15 Los grupos alquilo de C₁₋₄ representados por R⁵, R⁸, R⁹ y R¹⁰ están ejemplificados concretamente por el grupo metilo, grupo etilo, grupo n-propilo, grupo isopropilo, grupo n-butilo, grupo 2-butilo, grupo isobutilo, y grupo t-butilo.

Los átomos de halógeno representados por Z están ejemplificados concretamente por el átomo de cloro, átomo de bromo, y átomo de yodo.

20 Con respecto a la combinación(es) de R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ en el ligando representado por la fórmula (6) usada en la presente invención, es preferible que R⁵ y R⁸, sean grupo alquilo de C₁₋₄, y R⁶ y R⁷ sean átomo de hidrógeno; o R⁵ y R⁸, sean grupo alquilo de C₁₋₄, y R⁶ y R⁷ sean grupo hidroxilo.

25 Más aún, el ligando asimétrico representado por L puede sintetizarse mediante el procedimiento descrito en J. Amer. Chem. Soc., vol. 113, pág. 8518, (1991), J. Org. Chem., vol. 63, pág. 8031, (1998), J. Org. Chem., vol. 65, pág. 3489, (2000), Angew. Chem. Int. Ed., vol. 39, pág. 1981, (2000), o J. Org. Chem., vol. 68, pág. 1701, (2003), o está comercialmente disponible.

Preferiblemente, L es un ligando representado por la fórmula (6) o (8), más preferiblemente, un ligando representado por la fórmula (6). Además, Y es preferiblemente un grupo seleccionado entre los grupos representados por la fórmula (9). Preferiblemente de manera especial, L está ejemplificada por el ligando representado por la fórmula (6), en la que Y es grupo fenilo, y R⁵ y R⁸ son grupo alquilo de C₁₋₄, y R⁶ y R⁷ son átomo de hidrógeno.

30 Los ejemplos concretos de L incluyen, por ejemplo, 1,2-bis(2,5-dimetil fosforano) benceno, 1,2-bis(2,5-dietil fosforano) benceno, 1,2-bis(2,5-diisopropil fosforano) benceno, 1,2-bis(2,5-dimetil-3,4-dihidroxi fosforano) benceno, 1,2-bis(2,5-dimetil fosforano) etano, 1,2-bis(2,5-dietil fosforano) etano, 1,1'-bis(2,4-dimetil fosfotano) ferroceno, 1,1'-bis(2,4-dietil fosfotano) ferroceno, anhídrido 2,3-bis(2,5-dimetil fosforanil)maleico, N-metilimida 2,3-bis(2,5-dimetil fosforanil)maleica, 2,3-bis(2,5-dimetil fosforano) benzo[b]tiofeno, y 2,3-bis(2,5-dietil fosforano) benzo[b]tiofeno, etc.
 35 Preferiblemente, están se seleccionan entre 1,2-bis(2,5-dimetil fosforano) benceno, 1,2-bis(2,5-dietil fosforano) benceno, 1,2-bis(2,5-diisopropil fosforano) benceno, 1,2-bis(2,5-dimetil-3,4-dihidroxi fosforano) benceno, 1,2-bis(2,5-dimetil fosforano) etano, o 1,2-bis(2,5-dietil fosforano) etano. Los ejemplos más concretos de L incluyen (S,S)-1,2-bis(2,5-dimetil fosforano) benceno (abreviado como (S,S)-Me-DUPHOSTM), (S,S)-1,2-bis(2,5-dietil fosforano) benceno (abreviado como (S,S)-Et-DUPHOSTM), (R,R)-1,2-bis(2,5-diisopropil fosforano) benceno (abreviado como (R,R)-iPr-DUPHOSTM), (S,S,S,S)-1,2-bis(2,5-dimetil-3,4-dihidroxi fosforano) benceno (abreviado como (S,S,S,S)-ROPHOS^R), (S,S)-1,2-bis(2,5-dimetil fosforano) etano (abreviado como (S,S)-Me-BPE), (S,S)-1,2-bis(2,5-dietil fosforano) etano (abreviado como (S,S)-Et-BPE), 1,1'-bis(2,4-dimetil fosfotano) ferroceno (abreviado como Me-FerroTANE^R), anhídrido (S,S)-2,3-bis(2,5-dimetil fosforanil)maleico, (S,S)-N-metilimida 2,3-bis(2,5-dimetil fosforanil)maleica, (S,S)-2,3-bis(2,5-dimetil fosforano) benzo[b]tiofeno, y (S,S)-2,3-bis(2,5-dietil fosforano) benzo[b]tiofeno.
 40 Preferiblemente, se seleccionan entre (S,S)-Me-DUPHOSTM, (S,S)-Et-DUPHOSTM, (R,R)-iPr-DUPHOSTM, (S,S,S,S)-ROPHOS^R, (S,S)-Me-BPE), o (S,S)-Et-BPE.

45 Los catalizadores asimétricos representados por las fórmulas (2) y (3) pueden sintetizarse mediante el procedimiento descrito en J. Am. Chem. Soc., vol. 93, pág. 3089, (1971), J. Am. Chem. Soc., vol. 99, pág. 5946, (1977), Chemical Society of Japan "JIKKEN KAGAKU KOZA (Course of Study of Experimental Chemical), 4th ed", Organic Metallic Complex, vol. 18, págs. 339-344, (1991) Maruzen, o puede adquirirse en el mercado.

Con respecto al catalizador asimétrico, se usa preferiblemente el compuesto representado por la fórmula (2).

El catalizador asimétrico representado por la fórmula (2) o (3) se ejemplifica concretamente por $[\text{Rh}(\text{L})\text{Cl}]_2$, $[\text{Rh}(\text{L})\text{Br}]_2$, $[\text{Rh}(\text{L})\text{I}]_2$, $[\text{Rh}(\text{cod})\text{L}]\text{BF}_4$, $[\text{Rh}(\text{cod})\text{L}]\text{OTf}$, $[\text{Rh}(\text{cod})\text{L}]\text{BPh}_4$, $[\text{Rh}(\text{cod})\text{L}]\text{ClO}_4$, $[\text{Rh}(\text{cod})\text{L}]\text{PF}_6$, $[\text{Rh}(\text{nbd})\text{L}]\text{BF}_4$, $[\text{Rh}(\text{nbd})\text{L}]\text{OTf}$, $[\text{Rh}(\text{nbd})\text{L}]\text{BPh}_4$, $[\text{Rh}(\text{nbd})\text{L}]\text{ClO}_4$, y $[\text{Rh}(\text{nbd})\text{L}]\text{PF}_6$, etc. Más preferiblemente, esta seleccionado entre $[\text{Rh}(\text{cod})\text{L}]\text{BF}_4$, $[\text{Rh}(\text{cod})\text{L}]\text{OTf}$, $[\text{Rh}(\text{nbd})\text{L}]\text{BF}_4$, o $[\text{Rh}(\text{nbd})\text{L}]\text{OTf}$ (en este caso que es especialmente preferido, L se ejemplifica por el ligando representado por la fórmula (6), en la que Y es grupo fenilo, R^5 y R^8 son grupo alquilo de C_{1-4} y R^6 y R^7 son átomo de hidrógeno). En la presente invención, cod y nbd representan 1,5-ciclooctadieno y norbornadieno, respectivamente.

En el procedimiento de someter el compuesto representado por la fórmula (1) a reacción de hidrogenación usando el catalizador asimétrico representado por la fórmula (2) o (3), para producir el compuesto representado por la fórmula (4), los disolventes a usar están ejemplificados por metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, s-butanol, t-butanol, n-pentanol, metoxietanol, trifluoroetanol, éter dietílico, tetrahidrofurano, dimetoxietano, dioxano, agua, cloruro de metileno, cloroformo, benceno, tolueno, acetona, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido y una combinación(es) de dos o más clases de estos disolventes. Preferiblemente, se selecciona entre metanol, etanol, n-propanol, n-butanol, n-pentanol, agua o una combinación de dos o más clases de estos disolventes. La concentración de la reacción se selecciona dentro del intervalo de desde 1 hasta 60% en masa, preferiblemente desde 5 hasta 40% en masa. La cantidad de uso de catalizador asimétrico se selecciona de manera tal que la relación del compuesto representado por la fórmula (1)/catalizador asimétrico representado por la fórmula (2) o (3) en relación molar, está dentro del intervalo de desde 10 hasta 100.000, preferiblemente desde 100 hasta 10.000. La temperatura de reacción se selecciona dentro del intervalo de desde 0 hasta 100°C, preferiblemente desde 15 hasta 60°C. La presión de hidrógeno se selecciona dentro del intervalo de desde 98 kPa de hidrógeno hasta 9800 kPa, preferiblemente desde 98 hasta 980 kPa. El tiempo de reacción difiere dependiendo del tipo o la cantidad usada del catalizador. El tiempo de reacción se selecciona ordinariamente dentro del intervalo de desde 1 minuto hasta 48 horas, preferiblemente desde 10 minutos hasta 24 horas.

En la reacción de someter el compuesto representado por la fórmula (4) a hidrólisis para producir el compuesto representado por la fórmula (5), los disolventes a usar están ejemplificados por agua, y los ácidos a usar están ejemplificados por ácidos minerales tales como ácido clorhídrico y ácido sulfúrico. La concentración en el caso de usar ácido clorhídrico se selecciona ordinariamente dentro del intervalo de desde 6 hasta 12 M, y la concentración en el caso de usar ácido sulfúrico se selecciona ordinariamente dentro del intervalo de desde 2 hasta 18 M. La temperatura de reacción se selecciona dentro del intervalo de desde 20 hasta 150°C, preferiblemente desde 50 hasta 120°C. El tiempo de reacción se selecciona dentro del intervalo de desde 2 hasta 12 horas, preferiblemente desde 4 hasta 8 horas.

Ejemplos

En lo que sigue a continuación, la presente invención se explica concretamente con referencia a Ejemplos. Sin embargo, la presente invención no está limitada a estos Ejemplos.

En los Ejemplos siguientes, el trifluorometanosulfonato de (+)-1,2-bis((2S,5S)-dimetil fosforano benceno(ciclooctadieno)rodio(I) se abrevia como $[\text{Rh}(\text{S,S})\text{-Me-DUPHOS}^{\text{TM}}(\text{cod})]\text{OTf}$, y trifluorometanosulfonato de (+)-1,2-bis((2S,5S)-dietil fosforano benceno(ciclooctadieno)rodio(I) se abrevia como $[\text{Rh}(\text{S,S})\text{-Et-DUPHOS}^{\text{TM}}(\text{cod})]\text{OTf}$, y trifluorometanosulfonato de bis(1,5-ciclooctadieno)rodio(I) se abrevia como $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{OTf}$, y (-)-1,2-bis((2S,5S)-2,5-diisopropil fosforano benceno se abrevia como (S,S)-iPr-DUPHOSTM, y bis(trifluorometanosulfonato) de (+)-1,2-bis((2S,5S)-2,5-dimetil-(3S,4S)-3,4-dihidroxi fosforano) benceno se abrevia como [(S,S,S,S)-ROPHOS^R-bis(OTf)], y tetrafluoroborato de (-)-1,1'-bis((2S,4S)-2,4-dietil fosforano) ferroceno(1,5-ciclooctadieno)rodio(I) se abrevia como $[\text{Rh}((\text{S,S})\text{-Et-FerrotANE}^{\text{R}})(\text{cod})]\text{BF}_4$. En la presente invención, se usaron $[\text{Rh}((\text{S,S})\text{-Me-DUPHOS}^{\text{TM}}(\text{cod})]\text{OTf}$, $[\text{Rh}((\text{S,S})\text{-Et-DUPHOS}^{\text{TM}})(\text{cod})]\text{OTf}$, $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{OTf}$, (S,S)-iPr-DUPHOSTM, (S,S,S,S)-ROPHOS^R-bis(OTf) y $[\text{Rh}((\text{S,S})\text{-Et-FerrotANE}^{\text{R}})(\text{cod})]\text{BF}_4$, los cuales son fabricados por Strem Co.

Determinación del exceso enantiomérico

El exceso enantiomérico para el compuesto producido (5) se determinó usando cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC) bajo las condiciones siguientes. La forma D eluyó primeramente, y la forma L eluyó en segundo lugar.

Columna: SUMICHIRAL OA6100 (4,6 x 150 mm)

Fase móvil: solución acuosa de sulfato de cobre 2 mM

Detección: UV 254 nm

Velocidad de flujo: 1,0 ml/min

Temperatura de columna: 30°C.

(Ejemplo 1) Producción de ácido L-2-amino-4-(hidroximetilfosfinil)butanoico

Se introdujeron 300 mg de ácido 2-acetamino-4-(hidroximetilfosfinil)butanoico, 9,0 mg de [Rh((S,S)-Me-DUPHOSTM)(cod)]OTf, y 10 ml de metanol en un autoclave de acero inoxidable bajo atmósfera de argón y, a continuación, se agitó a temperatura ambiente durante 22 horas bajo una presión de hidrógeno de 300 kPa. Después de la conclusión de la reacción, el disolvente se concentró bajo presión reducida, y al residuo así obtenido se agregaron 10 ml de ácido clorhídrico 6 N, y la mezcla así obtenida se mantuvo a reflujo durante 12 horas. El disolvente se eliminó por destilación bajo presión reducida, y se agregaron 4 ml de óxido de propileno, y la mezcla así obtenida se agitó durante 1 hora. Después de concentración bajo presión reducida, el residuo así obtenido se purificó con resina de intercambio de iones (Dowex^R 1x4 Ac, malla 200-400; eluyente: solución acuosa de ácido acético al 10%) para obtener 211 mg del ácido L-2-amino-4-(hidroximetilfosfinil)butanoico objetivo, en forma de un sólido. El análisis mediante HPLC (tiempo de resolución: forma D, 4,0 minutos, forma L, 5,5 minutos) indicó que el exceso enantiomérico de este producto fue de 92,9%ee.

RMN-¹H (D₂O) δ: 1,28 (3H, d, J= 13,9 Hz), 1,57-1,78 (2H, m), 1,95-2,11 (2H, m), 3,89 (1H, t, J= 6,1 Hz).

APIMASS: m/z 182[M+H]⁺.

15 (Ejemplo 2) Producción de ácido L-2-amino-4-(hidroximetilfosfinil)butanoico

Cuando la reacción se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 1, excepto que se usaron 10 ml de n-butanol como un disolvente en lugar de 10 ml de metanol del Ejemplo 1, se obtuvieron 215 mg del ácido L-2-amino-4-(hidroximetilfosfinil)butanoico objetivo. El análisis mediante HPLC indicó que el exceso enantiomérico de este producto fue de 92,7%ee.

20 (Ejemplo 3) Producción de ácido L-2-amino-4-(hidroximetilfosfinil)butanoico

Cuando la reacción se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 1, excepto que se usaron 9,8 mg de [Rh(S,S)-Et-DUPHOSTM](cod)]OTf como un catalizador en lugar de 9,0 mg de [Rh((S,S)-Me-DUPHOSTM)(cod)]OTf en el Ejemplo 1 y se usaron 10 ml de n-butanol como un disolvente en lugar de 10 ml de metanol, se obtuvieron 180 mg del ácido L-2-amino-4-(hidroximetilfosfinil)butanoico objetivo. El análisis mediante HPLC indicó que el exceso enantiomérico de este producto fue de 95,6%ee.

(Ejemplo 4) Producción de ácido D-2-amino-4-(hidroximetilfosfinil)butanoico

Cuando la reacción se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 1, excepto que se usaron 6,4 mg de [Rh(cod)₂]OTf y 5,7 mg de (S,S)-iPr-DUPHOSTM como un catalizador en lugar de 9,0 mg de [Rh((S,S)-Me-DUPHOSTM)(cod)]OTf en el Ejemplo 1 y se usaron 10 ml de n-propanol como un disolvente en lugar de 10 ml de metanol, se obtuvieron 218 mg del ácido D-2-amino-4-(hidroximetilfosfinil)butanoico objetivo. El análisis mediante HPLC indicó que el exceso enantiomérico de este producto fue de 93,6%ee.

(Ejemplo 5) Producción de ácido L-2-amino-4-(hidroximetilfosfinil)butanoico

Cuando la reacción se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 1, excepto que se usaron 6,4 mg de [Rh(cod)₂]OTf y 9,1 mg de (S,S,S,S)-ROPHOS^R-bis(OTf) como un catalizador en lugar de 9,0 mg de [Rh((S,S)-Me-DUPHOSTM)(cod)]OTf en el Ejemplo 1 y se agregaron 27,5 mg de trietilamina como un aditivo, siendo el tiempo de reacción de 22 a 44 horas, se obtuvieron 190 mg del ácido L-2-amino-4-(hidroximetilfosfinil)butanoico objetivo. El análisis mediante HPLC indicó que el exceso enantiomérico de este producto fue de 92,4%ee.

(Ejemplo 6) Producción de ácido L-2-amino-4-(hidroximetilfosfinil)butanoico

Cuando la reacción se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 1, excepto que se usaron 10,1 mg de [Rh(S,S)-Et-FerroTANE^R](cod)]BF₄ como un catalizador en lugar de 9,0 mg de [Rh((S,S)-Me-DUPHOSTM)(cod)]OTf en el Ejemplo 1 y se usaron 10 ml de n-propanol como un disolvente en lugar de 10 ml de metanol, se obtuvieron 221 mg del ácido L-2-amino-4-(hidroximetilfosfinil)butanoico objetivo. El análisis mediante HPLC indicó que el exceso enantiomérico de este producto fue de 92,0%ee.

(Ejemplo 7) Producción de ácido L-2-amino-4-(hidroximetilfosfinil)butanoico

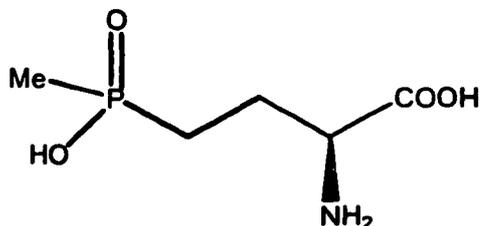
Cuando la reacción se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 1, excepto que se usaron 340 mg de 2-2-acetamino-4-(metoxi(metil)fosfinil)butanoato de metilo como una materia prima en lugar de 300 mg de ácido 2-acetamino-4-(hidroximetilfosfinil)butanoico como en el Ejemplo 1 y se usaron 9,8 mg de [Rh((S,S)-Et-DUPHOSTM)(cod)]OTf como un catalizador en lugar de 9,0 mg de [Rh((S,S)-Me-DUPHOSTM)(cod)]OTf, se obtuvieron 159 mg del ácido L-2-amino-4-(hidroximetilfosfinil)butanoico objetivo. El análisis mediante HPLC indicó que el exceso enantiomérico de este producto fue de 92,1%ee.

Aplicabilidad industrial

5 En el procedimiento de la presente invención, un compuesto representado por la fórmula (1) se somete a reacción de hidrogenación asimétrica usando un catalizador de rodio que tiene un ligando fosfina cíclico ópticamente activo para sintetizar L-AMPB de manera selectiva. En consecuencia, el procedimiento de la presente invención es un procedimiento eficaz para sintetizar una sustancia ópticamente activa de manera barata, eficazmente, y con alta selectividad en comparación con los procedimientos convencionales para la síntesis de sustancia ópticamente activa.

REIVINDICACIONES

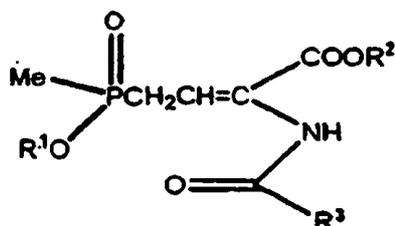
1. Un procedimiento para la producción de ácido L-2-amino-4-(hidroximetilfosfinil)butanoico representado por la fórmula siguiente (5):



(5)

5 que comprende las etapas de:

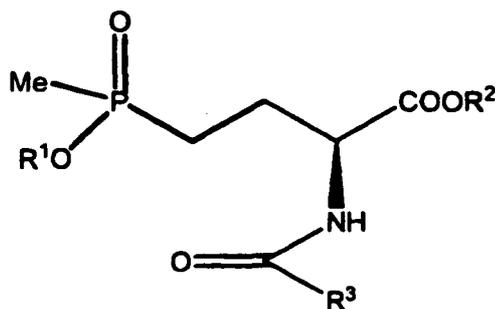
someter un compuesto representado por la fórmula siguiente (1):



(1)

en la que R¹ y R² representan átomos de hidrógenos idénticos o diferentes o grupo alquilo de C₁₋₄, y R³ representa grupo alquilo de C₁₋₄, grupo arilo, grupo alquilo de C₁₋₄ o grupo arilo

10 a reacción de hidrogenación bajo atmósfera de hidrógeno en la presencia de catalizador asimétrico para producir un compuesto representado por la fórmula siguiente (4):



(4)

en la que R¹, R² y R³ tienen el mismo significado que en la fórmula (1);

y someter el compuesto producido representado por la fórmula (4) a hidrólisis;

15 estando representado dicho catalizador asimétrico por la fórmula siguiente (2):

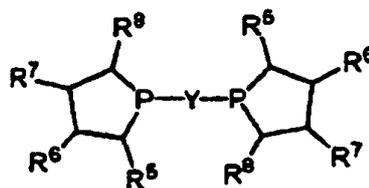


en la que R⁴ representa 1,5-ciclooctadieno o norbornadieno, L representa un ligando fosfina cíclico ópticamente activo representado por las fórmulas siguientes (6) u (8), y X representa BF₄, ClO₄, PF₆, SbF₆, BPh₄, o OTf (en la que Tf representa el grupo trifluorometanosulfonylo)

20 o la fórmula siguiente (3):

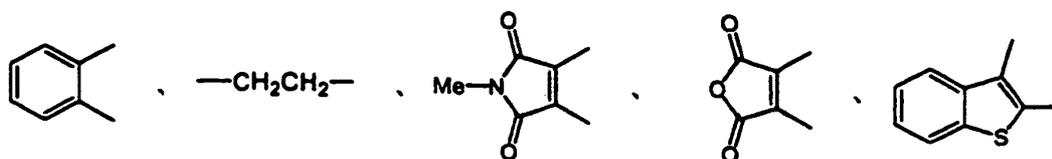


en la que L tiene el mismo significado que en la fórmula (2), y Z representa un átomo de halógeno;
siendo dicha fórmula (6):



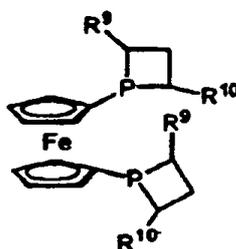
(6)

- 5 en la que R⁵ y R⁸ representan grupos alquilo de C₁₋₄, y R⁶ y R⁷ representan átomo de hidrógeno o grupo hidroxilo, e Y representa un grupo seleccionado entre los grupos representados por las fórmulas siguientes (7):



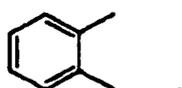
(7)

en la que Me representa grupo metilo;
siendo dicha fórmula (8):

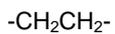


(8)

- 10 en la que R⁹ y R¹⁰ representan grupos alquilo de C₁₋₄.
2. El procedimiento tal como se define en la reivindicación 1, en el que L en la fórmula (2) o (3) es un ligando representado por la fórmula (8).
3. El procedimiento tal como se define en la reivindicación 1, en el que L en la fórmula (2) o (3) es un ligando representado por la fórmula (6).
- 15 4. El procedimiento tal como se define en la reivindicación 1, en el que se usa el catalizador asimétrico representado por la fórmula (2).
5. El procedimiento tal como se define en la reivindicación 1, en el que se usa el catalizador asimétrico representado por la fórmula (2) y L en la fórmula (2) es un ligando representado por la fórmula (6).
- 20 6. El procedimiento tal como se define en la reivindicación 1, en el que L en la fórmula (2) o (3) es un ligando representado por la fórmula (6) e Y en el ligando representado por la fórmula (6) es un grupo seleccionado entre los grupos representados por la fórmula siguiente (9):



(9)



7. El procedimiento tal como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que se usa el catalizador asimétrico representado por la fórmula (2), en la que X es OTf o BF₄.
- 5 8. El procedimiento tal como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que R¹ y R² son átomos de hidrógeno y R³ es grupo alquilo de C₁₋₄, en la fórmula (1).
9. El procedimiento tal como se define en la reivindicación 6, en el que L es 1,2-bis(2,5-dimetil fosforano) benceno, 1,2-bis(2,5-dietil fosforano) benceno, 1,2-bis(2,5-diisopropil fosforano) benceno, 1,2-bis(2,5-dimetil-3,4-dihidroxi fosforano) benceno, 1,2-bis(2,5-dimetil fosforano) etano, o 1,2-bis(2,5-dietil fosforano) etano.