

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 494 865**

51 Int. Cl.:

C07F 9/32 (2006.01)

B01J 31/02 (2006.01)

C07B 53/00 (2006.01)

C07F 9/30 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.09.2007 E 07807503 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.06.2014 EP 2065391**

54 Título: **Método para producir α -aminoácido que contiene fósforo e intermedio de producción del mismo**

30 Prioridad:

20.09.2006 JP 2006254102

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

16.09.2014

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, MASAOKI**

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 494 865 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).

DESCRIPCIÓN

Método para producir α -aminoácido que contiene fósforo e intermedio de producción del mismo

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a un método para producir ácido L-2-amino-4-(hidroximetilfosfinil)-butanoico (en lo siguiente, se abrevia como L-AMPB) que es útil como un herbicida, e intermedios de producción del mismo.

10 **Antecedentes técnicos**

El ácido D,L-2-amino-4-(hidroximetilfosfinil)-butanoico (en lo siguiente, se abrevia como DL-AMPB) es un compuesto conocido que tiene actividad herbicida, y usado como un herbicida eficaz que tiene un espectro de gama amplia (véase el documento de patente 1).

15 Sin embargo, la actividad herbicida del DL-AMPB es aproximadamente la mitad de la del ácido L-2-amino-4-(hidroximetilfosfinil)-butanoico (en lo siguiente, se abrevia como L-AMPB), y se ha confirmado que su actividad se debe a L-AMPB mismo (véanse los documentos de patente 2 y 3). Por tanto, es muy deseable desarrollar un método para producir L-AMPB selectiva y eficazmente.

20 Convencionalmente, se conocen un método que utiliza microorganismos y enzimas (a), un método de síntesis asimétrica (b), y similares como un método para producir L-AMPB. Por ejemplo, se divulgan como el método (a) un método para producir L-AMPB a partir de ácido 4-(hidroximetilfosfinil)-2-oxobutanoico por la enzima trans aminato (documento de patente 4), un método para producir L-AMPB a partir de N-acetil-DL-AMPB por división racémica
25 enzimática (documento de patente 5), y similares. Sin embargo, hay problemas tales que cualquiera de estos métodos necesita hacer reaccionar con baja concentración de material básico, un postratamiento y un proceso de purificación son complicados, además, se deben usar aminoácidos ópticamente activos caros con más de la misma proporción molar en una reacción de trans aminato, y similar. Por ejemplo, se divulgan un método para producir L-AMPB a partir de (R)-3-isopropil-2,5-dialcoxi-3,6-dihidropiracina por alquilación (documento de patente 6, documento
30 de no patente 1), un método para transformar estereoespecíficamente L-vinilglicina en L-AMPB (documento de no patente 2) y similares como el método de síntesis asimétrica de (b). Sin embargo, se deben usar aminoácidos ópticamente activos caros, tales como D-valina, L-vinilglicina y similares como materias primas de partida en estos métodos, y hay un problema con respecto al suministro de materias primas en grandes cantidades a bajo coste. Además, por ejemplo, se divulga un método para producir L-AMPB por hidrogenación asimétrica del ácido 2-acetamida-4-(hidroximetilfosfinil)-butanoico (documento de patente 7, documento de no patente 3) como el método
35 de síntesis asimétrica. En este método, la hidrogenación asimétrica se realiza usando un catalizador de rodio, para el que el compuesto difenilfosfina ópticamente activo es un ligando. Sin embargo, hay un problema que se usa metal rodio caro.

40 Ya se ha descrito una síntesis de DL-AMPB por reacción de Strecker (documento de patente 8). Sin embargo, no hay descripción de que se haya obtenido L-AMPB selectivamente por una reacción de Strecker asimétrica. Por otra parte, la reacción de Strecker asimétrica, en la que se sintetiza un aminoácido ópticamente activo a partir de un aldehído, se conoce bien (documento de no patente 4, documento de no patente 5). Sin embargo, los casos donde se obtiene alta selectividad están limitados a un caso que usa arilaldehído como material básico, hay pocos
45 ejemplos de que se obtenga alta selectividad en reacciones para formar un aldehído alifático con cadena lineal. Además, no hay casi ejemplos en la reacción de Strecker asimétrica para formar aldehído alifático con cadena lineal que tenga un grupo sustituido con polaridad como fosfato, casi ningún ejemplo se ha descrito de que se obtenga alta selectividad.

50 Documento de patente 1: Publicación Kokai JP 52-139727
Documento de patente 2: Publicación Kokai JP 55-000025
Documento de patente 3: Publicación Kokai JP 59-219297
Documento de patente 4: Publicación Kohyo JP 2003-528572
Documento de patente 5: Publicación Kohyo JP 2003-505031
55 Documento de patente 6: Publicación Kokai JP 62-132891
Documento de patente 7: Publicación Kokai JP 62-226993
Documento de patente 8: W099/09039
Documento de no patente 1: Tetrahedron Lett. 1255(1987)
Documento de no patente 2: Tetrahedron 8263(1992)
60 Documento de no patente 3: J.Org.Chem.56, 1783(1991)
Documento de no patente 4: Chem.Rev., 103,2795-2827(2003)
Documento de no patente 5: J.Am.Chem.Soc., 124, 10012-10014(2002)

Divulgación de la invención**Problemas que se van a resolver por la invención**

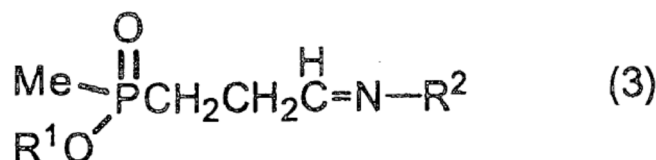
Es un objeto de la presente invención proporcionar un método para producir L-AMPB, que es útil como un herbicida, por reacción de síntesis catalíticamente asimétrica de forma eficaz con una alta proporción asimétrica (exceso enantiomérico).

Medios para resolver el problema

Como resultado de considerar un catalizador asimétrico para la reacción de Strecker asimétrica de aldehído, los presentes inventores encontraron que se pueden proporcionar precursores de L-AMPB con exceso enantiomérico eficaz y alto cuando se usa un derivado de guanidina, derivado de urea, derivado de zirconio, derivado de aluminio, derivado de titanio, o derivado lantanoide, especialmente usando un derivado de urea como catalizador, mediante lo cual la presente invención se ha alcanzado.

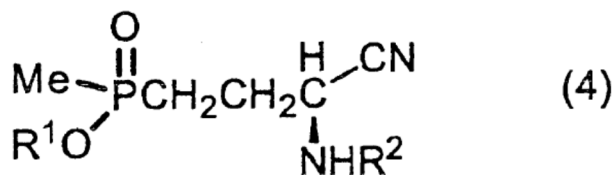
Es decir, la presente invención es como sigue. Como intermedios novedosos usados en el método para producir L-AMPB, en un primer aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto representado por la siguiente fórmula (3)

[Fórmula química 1]



[En la fórmula, R¹ representa grupo alquilo de C₁₋₄, grupo alilo, grupo alquiloxi de C₁₋₄ alquilo de C₁₋₄, grupo alquiloxi de C₁₋₄ alquiloxi de C₁₋₄ alquilo de C₁₋₄, grupo arilo, grupo arilo sustituido, que está substituido por un grupo alquilo de C₁₋₄ de cadena lineal o ramificada, átomo de halógeno, o grupo alcoxi de C₁₋₄, grupo arilmetilo, grupo arilmetilo sustituido, que está substituido por un grupo alquilo de C₁₋₄ de cadena lineal o ramificada, átomo de halógeno, o grupo alcoxi de C₁₋₄, grupo trialkilsililo de C₁₋₄ o grupo difenilmetsililo, R² representa un grupo alilo, grupo arilo, grupo arilo sustituido, que está substituido por un grupo alquilo de C₁₋₄ de cadena lineal o ramificada, átomo de halógeno, o grupo alcoxi de C₁₋₄, grupo arilmetilo o grupo arilmetilo sustituido, que está substituido por un grupo alquilo de C₁₋₄ de cadena lineal o ramificada, átomo de halógeno, o grupo alcoxi de C₁₋₄]. Además, en un segundo aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto representado por la siguiente fórmula (4)

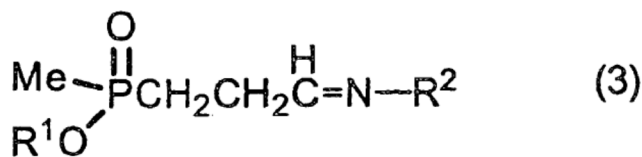
[Fórmula química 2]



[En la fórmula, R¹ representa grupo alquilo de C₁₋₄, grupo alilo, grupo alquiloxi de C₁₋₄ alquilo de C₁₋₄, grupo alquiloxi de C₁₋₄ alquiloxi de C₁₋₄ alquilo de C₁₋₄, grupo arilo, grupo arilo sustituido, que está sustituido por un grupo alquilo de C₁₋₄ de cadena lineal o ramificada, átomo de halógeno, o grupo alcoxi de C₁₋₄, grupo arilmetilo, grupo arilmetilo sustituido, que está sustituido por un grupo alquilo de C₁₋₄ de cadena lineal o ramificada, átomo de halógeno, o grupo alcoxi de C₁₋₄, grupo trialquilsililo de C₁₋₄ o grupo difenilmethylsililo, R² representa un grupo alilo, grupo arilo, grupo arilo sustituido, que está sustituido por un grupo alquilo de C₁₋₄ de cadena lineal o ramificada, átomo de halógeno, o grupo alcoxi de C₁₋₄, grupo arilmetilo o grupo arilmetilo sustituido, que está sustituido por un grupo alquilo de C₁₋₄ de cadena lineal o ramificada, átomo de halógeno, o grupo alcoxi de C₁₋₄].

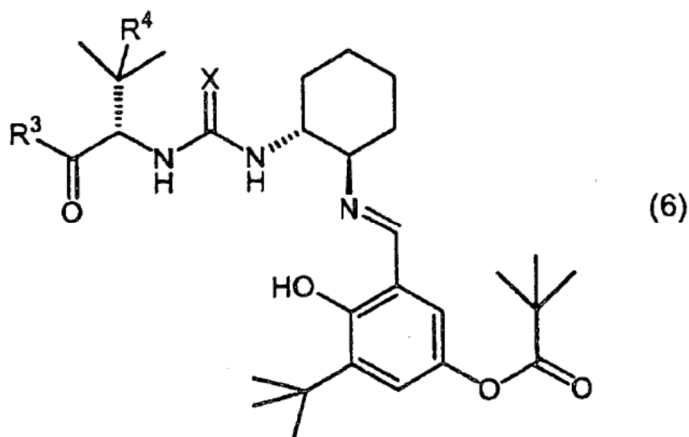
Y, en un tercer aspecto de la presente invención, se proporciona un método para producir un compuesto representado por la fórmula (4) mostrado a continuación, en donde un compuesto representado por la siguiente fórmula (3)

[Fórmula química 3]



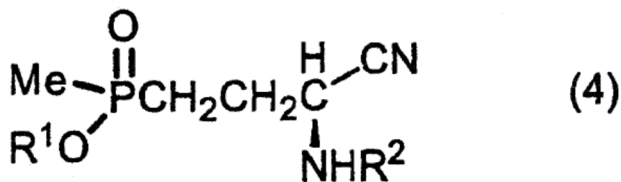
[En la fórmula, R¹ representa grupo alquilo de C₁₋₄, grupo alilo, grupo alquiloxi de C₁₋₄ alquilo de C₁₋₄, grupo alquiloxi de C₁₋₄ alquiloxi de C₁₋₄ alquilo de C₁₋₄, grupo arilo, grupo arilo sustituido, que está sustituido por un grupo alquilo de C₁₋₄ de cadena lineal o ramificada, átomo de halógeno, o grupo alcoxi de C₁₋₄, grupo arilmetilo, grupo arilmetilo sustituido, que está sustituido por un grupo alquilo de C₁₋₄ de cadena lineal o ramificada, átomo de halógeno, o grupo alcoxi de C₁₋₄, grupo trialkilsilio de C₁₋₄ o grupo difenilmethylsililo, R² representa un grupo alilo, grupo arilo, grupo arilo sustituido, que está sustituido por un grupo alquilo de C₁₋₄ de cadena lineal o ramificada, átomo de halógeno, o grupo alcoxi de C₁₋₄, grupo arilmetilo o grupo arilmetilo sustituido, que está sustituido por un grupo alquilo de C₁₋₄ de cadena lineal o ramificada, átomo de halógeno, o grupo alcoxi de C₁₋₄] se hace reaccionar con cianuro de hidrógeno en presencia de un catalizador asimétrico, en donde el catalizador asimétrico es un compuesto representado por la siguiente fórmula (6)

[Fórmula química 15]



[En la fórmula, R³ representa R⁵R⁶N (en el presente documento, R⁵ y R⁶ son iguales o diferentes, y representan un átomo de hidrógeno, grupo alquilo de C₁₋₄, grupo fenilo o grupo bencilo, respectivamente, excepto para el caso en que ambos son átomo de hidrógeno al mismo tiempo), R⁴ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C₁₋₄, y X representa átomo de oxígeno o átomo de azufre].

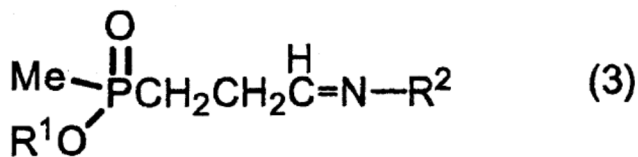
[Fórmula química 4]



[En la fórmula, R^1 y R^2 representan el mismo significado que anteriormente].

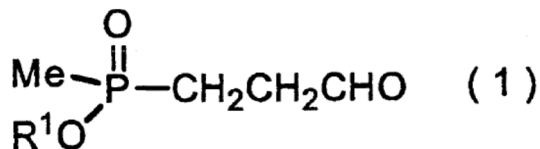
Además, en un cuarto aspecto de la presente invención, se proporciona un método para producir un compuesto representado por la siguiente fórmula (3)

[Fórmula química 7]



[En la fórmula, R¹ y R² representan el mismo significado que anteriormente], en donde un compuesto representado por la siguiente fórmula (1)

[Fórmula química 5]



[En la fórmula, R¹ representa grupo alquilo de C₁₋₄, grupo alilo, grupo alquiloxi de C₁₋₄ alquilo de C₁₋₄, grupo alquiloxi de C₁₋₄ alquiloxi de C₁₋₄ alquilo de C₁₋₄, grupo arilo, grupo arilo sustituido, que está sustituido por un grupo alquilo de C₁₋₄ de cadena lineal o ramificada, átomo de halógeno, o grupo alcoxi de C₁₋₄, grupo arilmetilo, grupo arilmetilo sustituido, que está sustituido por un grupo alquilo de C₁₋₄ de cadena lineal o ramificada, átomo de halógeno, o grupo alcoxi de C₁₋₄, grupo trialquilsililo de C₁₋₄ o grupo difenilmethylsililo] y un compuesto representado por la siguiente fórmula (2)

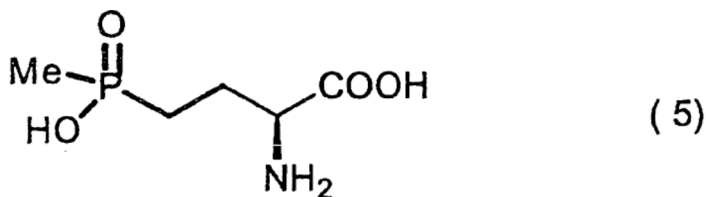
[Fórmula química 6]



[En la fórmula, R² representa un grupo alilo, grupo arilo, grupo arilo sustituido, que está sustituido por un grupo alquilo de C₁₋₄ de cadena lineal o ramificada, átomo de halógeno, o grupo alcoxi de C₁₋₄, grupo arilmetilo o grupo arilmetilo sustituido, que está sustituido por un grupo alquilo de C₁₋₄ de cadena lineal o ramificada, átomo de halógeno, o grupo alcoxi de C₁₋₄] se hacen reaccionar en presencia de un agente deshidratante.

Además, en un quinto aspecto de la presente invención, se proporciona un método para producir L-AMPB representado por siguiente fórmula (5)

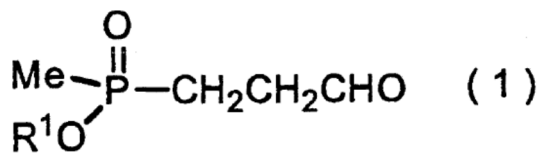
[Fórmula química 8]



el método comprende los siguientes procesos:

un proceso en el que un compuesto representado por la siguiente fórmula (1)

[Fórmula química 9]



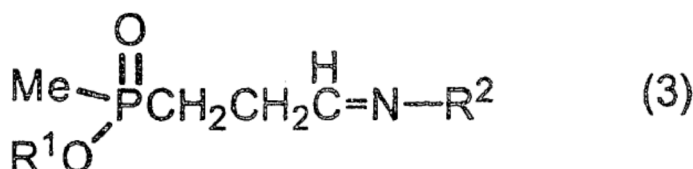
[En la fórmula, R¹ representa grupo alquilo de C₁₋₄, grupo alilo, grupo alquilo de C₁₋₄, grupo alquilo de C₁₋₄, grupo alquilo de C₁₋₄, grupo alilo, grupo alilo sustituido, que está sustituido por un grupo alquilo de C₁₋₄ de cadena lineal o ramificada, átomo de halógeno, o grupo alcoxi de C₁₋₄, grupo arilmetilo, grupo arilmetilo sustituido, que está sustituido por un grupo alquilo de C₁₋₄ de cadena lineal o ramificada, átomo de halógeno, o grupo alcoxi de C₁₋₄, grupo trialkilsililo de C₁₋₄ o grupo difenilmetilsililo] y un compuesto representado por la siguiente fórmula (2)

[Fórmula química 10]



[En la fórmula, R² representa un grupo alilo, grupo arilo, grupo arilo sustituido, que está sustituido por un grupo alquilo de C₁₋₄ de cadena lineal o ramificada, átomo de halógeno, o grupo alcoxi de C₁₋₄, grupo arilmetilo o grupo arilmetilo sustituido, que está sustituido por un grupo alquilo de C₁₋₄ de cadena lineal o ramificada, átomo de halógeno, o grupo alcoxi de C₁₋₄] se hacen reaccionar en presencia de un agente deshidratante para obtener un compuesto representado por la siguiente fórmula (3)

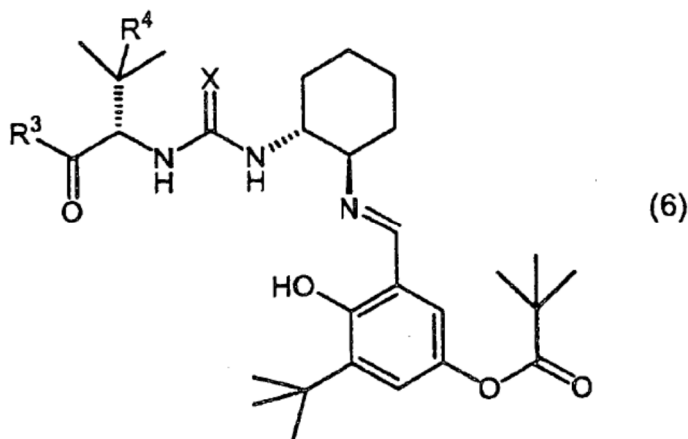
[Fórmula química 11]



[En la fórmula, R^1 y R^2 representan el mismo significado que anteriormente];

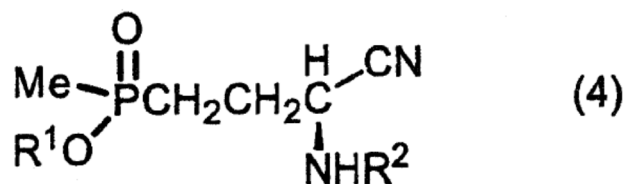
un proceso en el que un compuesto representado por la fórmula (3) se hace reaccionar con cianuro de hidrógeno en presencia de un catalizador asimétrico para obtener un compuesto representado por la siguiente fórmula (4), en donde el catalizador asimétrico es un compuesto representado por la siguiente fórmula (6)

[Fórmula química 15]



[En la fórmula, R³ representa R⁵R⁶N (en el presente documento, R⁵ y R⁶ son iguales o diferentes, y representan un átomo de hidrógeno, grupo alquilo de C₁₋₄, grupo fenilo o grupo bencilo, respectivamente, excepto para el caso en que ambos son átomo de hidrógeno al mismo tiempo), R⁴ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C₁₋₄, y X representa átomo de oxígeno o átomo de azufre].

[Fórmula química 12]



[En la fórmula, R¹ y R² representan el mismo significado que anteriormente]; y

- 5 un proceso en el que el grupo nitrilo en el compuesto de fórmula (4) se somete a hidrólisis ácida, y además las fracciones de grupo hidroxilo y grupo amino en el compuesto de fórmula (4) se desprotegen.

Efecto de la invención

- 10 L-AMPB, que es útil como el herbicida, se puede producir con alto exceso enantiomérico debido a los intermedios de la presente invención y el método de producción de los mismos. El método de producción de la presente invención es superior al método convencional para producir sustancia ópticamente activa como un método de síntesis de bajo coste, alta eficacia y selectivo alto.

Formas preferidas para llevar a cabo la invención

- 15 Para las fórmulas químicas en esta descripción, Me significa grupo metilo, Et significa grupo etilo, nPr significa grupo n-propilo, iPr significa grupo isopropilo, Ph significa grupo fenilo, nBu significa grupo n-butilo, secBu significa grupo sec-butilo y tBu significa grupo t-butilo.

Los grupos mostrados por R¹, R², R⁴, R⁵ y R⁶ para las fórmulas (1) a (4) y la fórmula (6) se explican.

- 25 Los grupos representados por R¹, R², R⁴, R⁵ y R⁶ o grupos alquilo de C₁₋₄ en esos grupos representados por R¹, R², R⁴, R⁵ y R⁶ significan grupo alquilo de cadena lineal o ramificado que tiene 1-4 carbonos, en más detalle, se enumeran grupo metilo, grupo etilo, grupo n-propilo, grupo isopropilo, grupo n-butilo, grupo 2-butilo, grupo isobutilo, grupo t-butilo y similares.

- 30 Los grupos representados por R¹ y R² o grupo arilo en los grupos representados por R¹ y R² incluyen grupo fenilo o grupo naftilo y similares.

El grupo arilmetilo representado por R¹ y R² significa grupo metilo que está sustituido por de 1 a 3 grupos arilo, en más detalle, se enumeran grupo bencilo, grupo difenilmetilo, grupo fluorenilo y grupo trifenilmetilo y similares.

- 35 El grupo representado por R¹ y R² o grupo arilo sustituido en el grupo representado por R¹ y R² significa que uno o más átomos de hidrógeno en el anillo de benceno está sustituido, preferiblemente de 1 a 3 átomos de hidrógeno están sustituidos; como grupo sustituido concreto, se enumeran, grupo alquilo de C₁₋₄ de cadena lineal o ramificado tal como grupo metilo, grupo etilo, grupo n-propilo, grupo isopropilo, grupo n-butilo, grupo 2-butilo, grupo isobutilo, grupo t-butilo y similares; átomo de halógeno tal como grupo flúor, grupo cromo, grupo bromo y similares; y grupo alcoxi de C₁₋₄ tal como grupo metoxi y similares. Si R² representa grupo arilo sustituido, se prefiere que su grupo sustituido sea uno o más grupos metoxi.

- 40 El grupo trialquilsililo de C₁₋₄ que representa R¹ significa grupo sililo que está sustituido con tres grupos alquilo de C₁₋₄ iguales o diferentes, en detalle, se enumeran grupo trimetilsililo, grupo trietilsililo, grupo t-butildimetilsililo y similares.

Preferiblemente, el grupo alquilo de C₁₋₄ alquilo de C₁₋₄ representado por R¹ es el grupo metoximetilo.

- 50 Preferiblemente, el grupo alquilo de C₁₋₄ alquilo de C₁₋₄ alquilo de C₁₋₄ representado por R¹ es el grupo metoxietoximetilo.

Preferiblemente, R¹ es grupo alquilo de C₁₋₄, y más preferiblemente grupo metilo.

Preferiblemente, R² es grupo bencilo o grupo p-metilbencilo.

- 55 Para el compuesto de fórmula (1), preferiblemente R¹ es grupo alquilo de C₁₋₄, y más preferiblemente grupo metilo.

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

3-(metoximetilfosfinil)-propanal,
 3-(etoximetilfosfinil)-propanal,
 3-(n-propiloximetilfosfinil)-propanal,
 3-(aliloximetilfosfinil)-propanal,
 3-(n-butiloximetilfosfinil)-propanal,
 3-(trimetilsililoximetilfosfinil)-propanal,
 3-(fenoximetilfosfinil)-propanal, y
 3-(benciloximetilfosfinil)-propanal.

El ejemplo preferible es 3-(metoximetilfosfinil)-propanal.

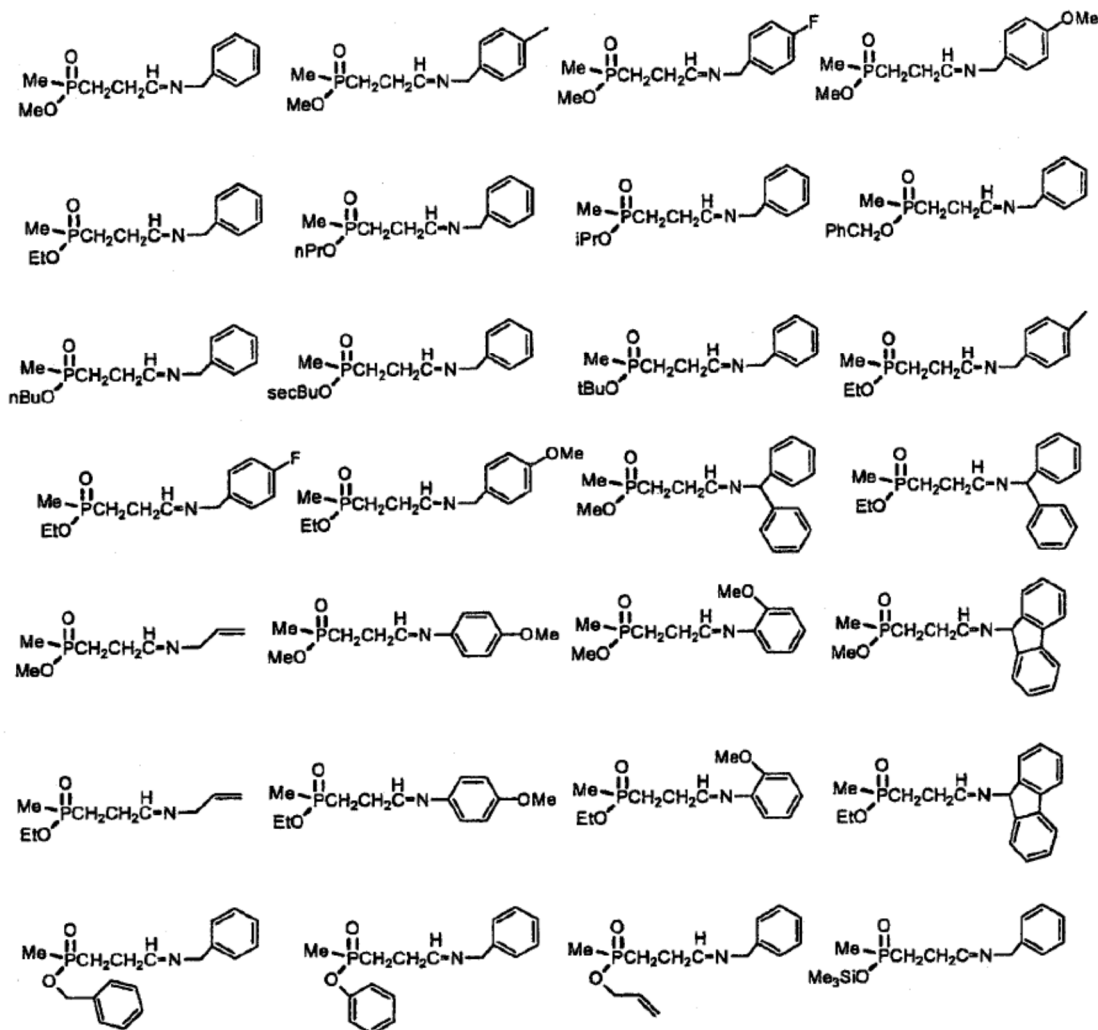
El compuesto de fórmula (1) se puede sintetizar por el método descrito en Pol. J. Chem., 53, 937 (1979) o Roczniki Chemii Ann. Soc. Chim. Polonorum, 49, 2127 (1975). (Las divulgaciones de estos documentos se incorporan al presente documento por referencia).

Los ejemplos concretos de los compuestos representados por la fórmula (2) incluyen trifenilmetilamina, difenilmetilamina, fluorenilamina, bencilamina, p-clorobencilamina, 2,4-diclorobencilamina, p-metoxibencilamina, 2,4-dimetoxibencilamina, p-metilbencilamina, p-fluorobencilamina, p-metoxianilina, o-metoxianilina, alilamina. Los ejemplos preferibles son bencilamina y p-metilbencilamina.

Para el compuesto de fórmula (3), R^1 es preferiblemente grupo alquilo de C_{1-4} , y más preferiblemente grupo metilo. R^2 es preferiblemente grupo bencilo o grupo p-metilbencilo.

Los ejemplos concretos de los compuestos representados por la fórmula (3) incluyen los siguientes compuestos, y son preferibles los compuestos en los que R^1 es grupo metilo y R^2 es grupo bencilo.

[Fórmula química 13]



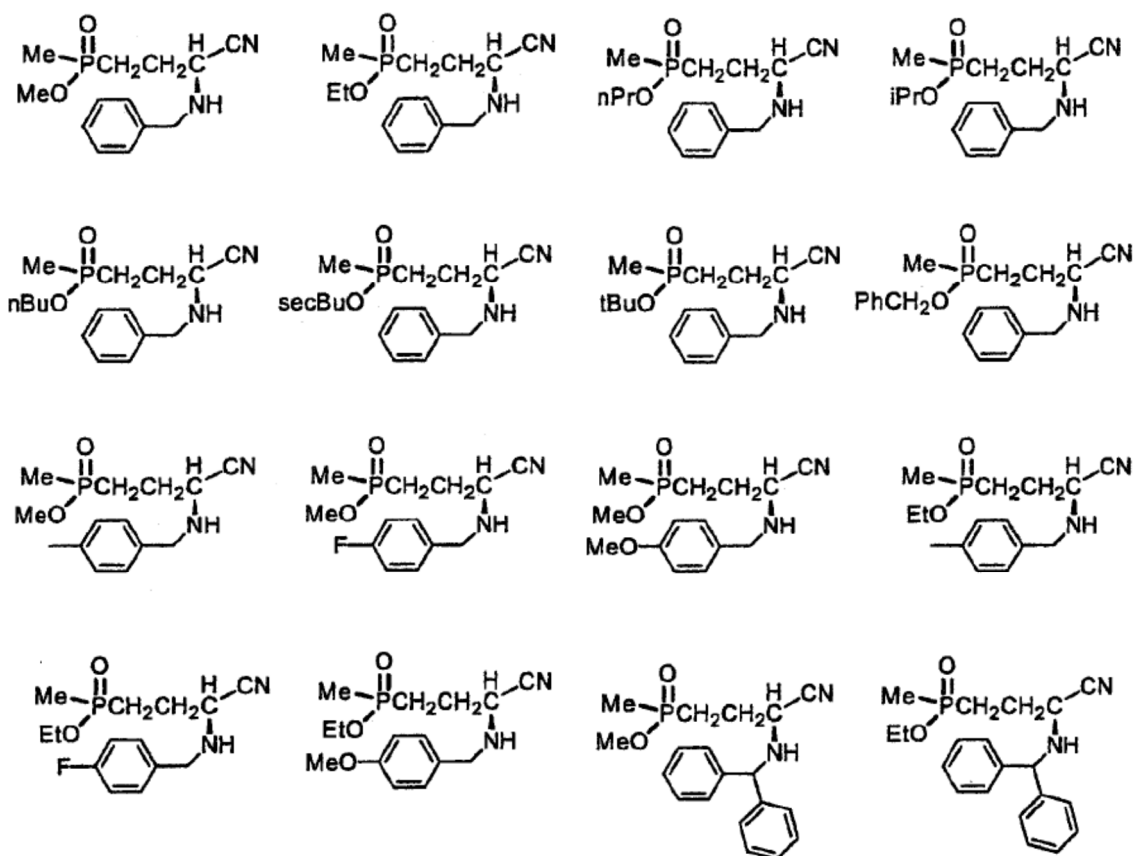
Como solvente usado en el método para producir el compuesto de fórmula (3) a partir del compuesto de fórmula (1), se enumeran un solvente hidrocarburo halogenado tal como cloruro de metileno, cloroformo y similares; solvente hidrocarburo aromático tal como benceno, tolueno y similares; solvente éter tal como tetrahidrofurano, dimetoxietano, dioxano y similares; solvente orgánico polar aprótico tal como N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido y similares; o solvente alcohol que tiene de 1-4 carbonos tal como metanol y similares, y solventes preferibles son tolueno, cloruro de metilo y metanol. Respecto al agente deshidratante usado en el presente documento, se enumeran sulfato de magnesio, sulfato de sodio, tamices moleculares y similares, es preferible sulfato de sodio. La cantidad del agente deshidratante se usa a 1-3 equivalentes basado en la cantidad del compuesto de fórmula (1). Basado en la cantidad usada del compuesto de fórmula (1), preferiblemente, la cantidad del compuesto representado por la fórmula (2) se usa en una cantidad equimolar. La temperatura de reacción es desde 0 a 50°C, preferiblemente, la reacción se realiza en un intervalo de 10 a 30°C. El tiempo de reacción es habitualmente de 10 minutos a 2 horas, preferiblemente, la reacción se realiza en un intervalo de 30 minutos a 1 hora.

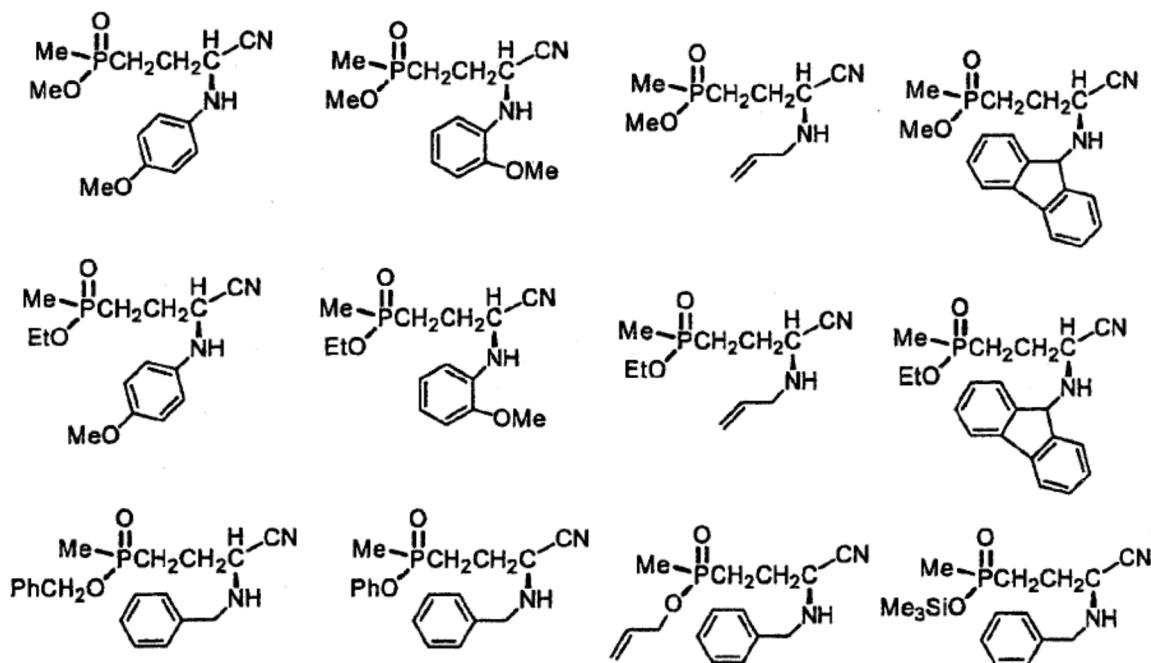
Después de que se termine la reacción, el agente deshidratante se puede eliminar mediante filtración, y después el filtrado se puede concentrar para mediante ello aislar el compuesto de fórmula (3). Si es necesario, el compuesto de fórmula (3) se puede purificar con cromatografía en columna de gel de sílice. Normalmente, después de que se haya eliminado el agente deshidratante, por ejemplo, por filtración, el filtrado se usa en un proceso posterior sin aislamiento.

Para el compuesto de fórmula (4), se prefieren esos compuestos mostrados posteriormente, en los que R¹ es preferiblemente grupo alquilo de C₁₋₄, más preferiblemente grupo metilo, y R² es preferiblemente grupo bencilo o grupo p-metilbencilo.

Los ejemplos concretos del compuesto de fórmula (4) incluyen los siguientes compuestos, y los compuestos en los que R¹ es grupo metilo y R² es grupo bencilo son preferibles.

[Fórmula química 14]





El catalizador asimétrico usado en el método para producir el compuesto de fórmula (4) a partir del compuesto de fórmula (3) es un compuesto de fórmula (6).

En la fórmula (6), R³ es preferiblemente grupo alquilamino de C₁₋₄, grupo N,N-dialquilamino de C₁₋₄, grupo N-bencil-N-alquilamino de C₁₋₄, grupo N,N-dibencilamino, y específicamente se enumeran grupo metilamino, grupo N,N-dimetilamino, grupo etilamino, grupo N,N-dietilamino, grupo n-butilamino, grupo N,N-di n-butilamino, grupo bencilamino, grupo N-bencil-N-bencilamino, grupo N-bencil-N-etilamino, grupo N-bencil-N-butilamino, grupo N,N-dibencilamino, y más preferibles son grupo N,N-dimetilamino, grupo N,N-dietilamino, grupo N-bencil-N-metilamino y grupo N,N-dibencilamino.

En la fórmula (6), R⁴ es preferiblemente grupo alquilo de C₁₋₄, y más preferiblemente grupo metilo.

En la fórmula (6), X es preferiblemente o bien un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, y más preferiblemente, es átomo de oxígeno.

El catalizador mostrado en la fórmula (6) se puede sintetizar en un método descrito en J. Am. Chem. Soc. 124, 10012-10014 (2002) y J. Am. Chem. Soc. 120, 4901-4902 (1998). (Las divulgaciones de estos documentos se incorporan en el presente documento mediante referencia).

Se menciona que el cianuro de hidrógeno usado en el método para producir el compuesto de fórmula (4) a partir del compuesto de fórmula (3) se usa en estado líquido a una baja temperatura (de -78 a 0°C), o el cianuro de hidrógeno se usa como un producto que se disuelve en el mismo solvente que se puede usar como solvente de reacción. Alternativamente, el cianuro de hidrógeno se puede usar como un producto que se genera (produce) en un sistema de reacción que usa una mezcla de R⁷CN (en el presente documento, R⁷ representa grupo sililo, que está sustituido con tres, iguales o diferentes, grupos alquilo de C₁₋₄, tal como grupo trimetilsililo, grupo trietilsililo, grupo tert-butildimetilsililo y similares) y R⁸OH (aquí, R⁸ representa grupo alquilo de C₁₋₄), o un producto que se genera (produce) en un sistema de reacción que usa una mezcla de MCN (aquí, M representa potasio, sodio) y ácido acético o cloruro de amonio.

En el método para producir el compuesto de fórmula (4) a partir del compuesto de fórmula (3), se menciona, preferiblemente, modos como fuentes de cianuro de hidrógeno para usar cianuro de hidrógeno que se genera en un sistema de reacción mezclando una mezcla de R⁷CN (R⁷ representa el mismo significado que anteriormente) y R⁸OH (R⁸ representa el mismo significado que anteriormente) o una mezcla de MCN (M representa el mismo significado que anteriormente) y ácido acético o cloruro de amonio. Se menciona, más preferiblemente, usar cianuro de hidrógeno que se genera en un sistema de reacción mezclando una mezcla de cianuro de trimetilsililo e isopropanol.

Respecto al solvente que se va usar en el método para producir el compuesto de fórmula (4) a partir del compuesto de fórmula (3), se enumeran los siguientes solventes: se enumeran solvente hidrocarburo halogenado tal como cloruro de metileno, cloroformo o similares; solvente hidrocarburo aromático tal como benceno, tolueno y similares;

solvente éter tal como tetrahidrofurano, dimetoxietano, dioxano y similares; solvente orgánico polar aprótico tal como N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido y similares; o solvente alcohol que tiene de 1-4 carbonos tal como metanol y similares, y preferiblemente tolueno, cloruro de metilo y metanol.

- 5 Respecto a la cantidad del catalizador asimétrico, se usa en un intervalo de 2 a 1000 en proporción molar del compuesto de (3)/el catalizador asimétrico, y preferiblemente en un intervalo de 5 a 200.

La temperatura de reacción es desde -78 a 40°C, preferiblemente, la reacción se realiza en un intervalo desde -40 a 30°C.

- 10 Un tiempo de caída en el caso donde se usa cianuro de hidrógeno en un estado solvente o como ese disuelto en solvente necesita de 1 a 22 horas, preferiblemente de 4 a 12 horas. En el caso donde se usa la mezcla de R^7CN y R^8OH o la mezcla de MCN y ácido acético o cloruro de amonio, es preferible que R^7CN o MCN se añada a la solución de reacción primero, y después de ello, R^8OH o ácido acético, cloruro de amonio se deja caer en la solución. El tiempo de caída necesita de 1 a 22 horas, preferiblemente de 4 a 12 horas.

- 15 La cantidad de cianuro de hidrógeno se usa como 3 equivalentes basado en la cantidad del compuesto de fórmula (3), también en el caso donde se usa la mezcla de R^7CN y R^8OH o la mezcla de MCN y ácido acético o cloruro de amonio, se usa como 3 equivalentes, similarmente. Respecto al tiempo de reacción, habitualmente necesita de 6 a 24 horas, preferiblemente varía de 8 a 20 horas.

- 20 Después de terminar la reacción, la solución de reacción se somete a concentración al vacío, y se realiza purificación con cromatografía en gel de sílice, mediante lo cual, se puede aislar el compuesto de fórmula (4). Típicamente, el solvente de reacción se destila, y después de que se obtenga el producto crudo, se usa para un proceso siguiente sin aislamiento.

- 25 En el método para producir L-AMPB de fórmula (5) a partir del compuesto de fórmula (4), en el caso donde R^1 es grupo alquilo de C_{1-4} , grupo alilo, grupo alquilo de C_{1-4} , grupo alquilo de C_{1-4} , grupo alquilo de C_{1-4} , grupo alquilo de C_{1-4} , grupo alquilo de C_{1-4} , grupo arilmetilo, grupo arilmetilo sustituido, grupo triarilsililo de C_{1-4} o grupo difenilmetilo; R^2 es grupo difenilmetilo o grupo trifenilmetilo, la hidrólisis ácida del grupo nitrilo y la desprotección del grupo fosfato y grupo amino se realizan al mismo tiempo, se enumeran ácido clorhídrico o ácido sulfúrico como el ácido que se usa para la reacción, y se enumera agua como el solvente. La concentración de ácido es normalmente de 6 a 12 N cuando se usa ácido clorhídrico, y en un intervalo de 2 a 18 N cuando se usa ácido sulfúrico. La temperatura de reacción está en un intervalo de 20 a 150°C, preferiblemente, de 50 a 120°C, y el tiempo de reacción necesita de 2 a 12 horas, preferiblemente, varía de 4 a 8 horas.

- 30 Además, en el caso donde R^1 es grupo arilo, grupo arilo sustituido, grupo bencilo, grupo bencilo sustituido, grupo difenilmetilo y R^2 es grupo trifenilmetilo, grupo arilmetilo excepto grupo fluorenilo, grupo arilmetilo sustituido, se enumeran solvente alcohol que tiene de 1-4 carbonos como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol y similares, solvente éter, tal como dioxano, ácido fórmico, ácido acético, ácido clorhídrico, agua y cualquier combinación de 2 o más solventes mencionados anteriormente como solventes para la desprotección, y preferiblemente se enumeran, metanol, etanol, ácido clorhídrico, agua y cualquier combinación de 2 o más solventes anteriormente mencionados. Se menciona que la desprotección se realiza por reducción de hidrógeno catalítica usando catalizadores tales como paladio-carbono, negro de paladio, hidróxido de paladio, óxido de platino y similares en una atmósfera de hidrógeno. Se menciona que la cantidad de catalizador para la reducción catalítica de hidrógeno se usa del 1 al 50% en peso basado en la de la materia prima, y preferiblemente del 5 al 30% en peso. La temperatura de reacción es desde 0 a 40°C, preferiblemente de 10 a 30°C. El tiempo de reacción es desde 2 a 15 horas, preferiblemente de 4 a 12 horas.

- 40 Alternativamente, en el caso donde R^1 y R^2 son grupo arilmetilo o grupo arilmetilo sustituido, también se puede realizar una desprotección mediante reducción de Birch. Se enumeran amonio líquido, etilamina y similares como el solvente. Se enumeran sodio, litio y similares como el metal. Es preferible una combinación de amonio líquido y sodio metálico. Se menciona que el metal se usa de 5 a 30 equivalentes respecto a la materia prima. La temperatura de reacción es desde -78 a -20°C, preferiblemente de -40 a -30°C. El tiempo de reacción necesita de 2 a 15 horas, preferiblemente de 4 a 12 horas.

- 45 Además, en el caso donde R^2 es grupo fluorenilo, grupo metoxifenilo, se enumeran metanol, etanol, alcohol isopropílico, tetrahidrofurano, dioxano, acetonitrilo, agua y cualquier combinación de 2 o más de los mismos como el solvente para la desprotección. Preferiblemente, se enumeran metanol, etanol, tetrahidrofurano, acetonitrilo, agua y cualquier combinación de 2 o más de los mismos. Se enumeran $Ce(NH_4)_2(NO_3)_6$ o diclorodicianobenzoquinona como un reactivo para la desprotección. Se menciona que la cantidad usada del reactivo es desde 1 a 6 equivalentes basado en la materia prima, preferiblemente de 2 a 5 equivalentes. La temperatura de reacción es desde -20 a 40°C, preferiblemente de 0 a 20°C. El tiempo de reacción necesita de 2 a 15 horas, preferiblemente de 4 a 12 horas.

- 50 Además, en el caso donde R^2 es grupo alilo, se enumeran metanol, etanol, acetonitrilo, tetrahidrofurano, diclorometano y similares como el solvente para la desprotección. Se enumeran $(Ph_3P)_3RhCl$, $Pd(PhP)_4$ como un reactivo. $Pd(PhP)_4$ es preferible. Se menciona que la cantidad usada del reactivo es de 0,01 a 0,2 equivalentes

basado en la materia prima, preferiblemente de 0,05 a 0,1 equivalentes. La temperatura de reacción es desde -20 a 70°C, preferiblemente de 0 a 40°C. El tiempo de reacción necesita de 1 a 15 horas, preferiblemente de 2 a 12 horas.

Por ejemplo, el compuesto de fórmula (5) se puede aislar-purificar usando resina de intercambio iónico (Dowex 1X2 Ac, malla 200-400: eluyente solución de ácido acético al 10%) siguiendo el método normal.

Según otro modo preferido, se proporciona un método para producir compuestos de fórmula (4) a partir de compuestos de fórmula (3), incluyendo el proceso de fabricación del compuesto de fórmula (3) haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula (1) con el compuesto representado por la fórmula (2).

Según otro modo preferido adicional, se proporciona un método para producir el compuesto de fórmula (4) a partir del compuesto de fórmula (3), para obtener ácido L-2-amino-4-(hidroximetilfosfinil)-butanoico representado por la fórmula (5), el método incluye un proceso de someter el grupo nitrilo en el compuesto de fórmula (4) a hidrólisis ácida, y además proteger las fracciones de grupo hidroxilo y grupo amino del compuesto de fórmula (4).

Ejemplos

La presente invención se describe además con referencia a los siguientes ejemplos, que no pretende que restrinjan la presente invención.

Medida de un exceso enantiomérico

El exceso enantiomérico (proporción de rendimiento asimétrico) se midió usando cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) con un compuesto de fórmula (5) fabricado en las siguientes condiciones. La forma D eluye primero, después eluye la forma L.

Columna: SUMICHIRAI OA6100 (4,6X150 mm)

Fase móvil: Solución acuosa de sulfato de cobre 2 mM

Detección: UV 254 nm

Velocidad de flujo: 1,0 ml/min

Temperatura de la columna: 30°C

Ejemplo 1

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

Se añadió sulfato de sodio anhídrido (280 mg) a una solución obtenida disolviendo 3-(metoximetilfosfinil)-propanal (600 mg) y bencilamina (428 g) en tolueno (10 ml), después la solución se agitó durante una hora a temperatura ambiente. El sulfato de sodio se filtró, después el filtrado obtenido de esta manera se añadió a una solución preparada en otro recipiente de reacción a temperatura ambiente, solución que contiene un catalizador asimétrico (compuesto representado por la fórmula (6), donde R³: dimetilamina, R⁴: metilo, X: átomo de oxígeno) (336 mg) y tolueno (1 ml). Esta solución se enfrió a -40°C, después se añadió cianuro de trimetilsililo (1,19 g) a esta solución. Además, se dejó caer una solución de isopropanol (722 mg) y tolueno (6 ml) a -40°C durante 7 horas. Después de la caída, la solución se agitó durante 15 horas a la misma temperatura. Después de que se destilara el cianuro de hidrógeno a presión reducida, la solución se subió hasta temperatura ambiente y el solvente se destiló a presión reducida para obtener un residuo 1. Se añadió ácido clorhídrico concentrado (10 ml) al residuo 1, y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 6 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, el solvente se destiló a presión reducida. Se añadieron agua (10 ml) y Pd al 10%/C (50 mg) al residuo, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 27 horas en una atmósfera de hidrógeno. Se filtró el Pd/C y el filtrado resultante se concentró a presión reducida, después se añadió óxido de propileno (10 ml) al residuo obtenido. La mezcla obtenida se agitó durante una hora. Después de concentrar al vacío, el residuo obtenido se purificó con resina de intercambio iónico (Dowex 1X2 Ac, malla 200-400: eluyente solución de ácido acético al 10%) para obtener el ácido L-2-amino-4-(hidroximetilfosfinil)-butanoico objetivo como un sólido (405 mg).

Análisis por HPLC (tiempo de retención: forma D 6,8 min, forma L: 8,6 min) L:D mostrada = 91:9

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

APIMASS: m/z 182 [M+H]⁺.

Ejemplo 2

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

En lugar del catalizador asimétrico en el ejemplo 1, se usó el compuesto de fórmula (6) (R³=dietilamina, R⁴=metilo, X=átomo de oxígeno) como catalizador asimétrico y se realizó una reacción de la misma manera que en el ejemplo

1. Mediante lo cual, se obtuvo el ácido L-2-amino-4-(hidroximetilfosfinil)-butanoico objetivo (358 mg) a partir de 3-(metoximetilfosfinil)-propanal (480 mg). Según el análisis por HPLC, se mostró L:D=86:14.

Ejemplo 3

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

En lugar de bencilamina en el ejemplo 1, se usó p-metilbencilamina y se realizó una reacción de la misma manera que en el ejemplo 1. Mediante lo cual, se obtuvo el ácido L-2-amino-4-(hidroximetilfosfinil)-butanoico objetivo (232 mg) a partir de 3-(metoximetilfosfinil)-propanal (600 mg). Según el análisis por HPLC, se mostró L:D=87:13.

Ejemplo 4

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

En lugar del catalizador asimétrico en el ejemplo 1, se usó el compuesto de fórmula (6) (R^3 =dibencilamina, R^4 =metilo, X=átomo de oxígeno) como catalizador asimétrico y se realizó una reacción de la misma manera que en el ejemplo 1. Mediante lo cual, se obtuvo el ácido L-2-amino-4-(hidroximetilfosfinil)-butanoico objetivo (210 mg) a partir de 3-(metoximetilfosfinil)-propanal (450 mg). Según el análisis por HPLC, se mostró L:D=87:13.

Ejemplo 5

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

En lugar de bencilamina en el ejemplo 1, se usó difenilmetilamina y se realizó una reacción de la misma manera que en el ejemplo 1. Mediante lo cual, se obtuvo el ácido L-2-amino-4-(hidroximetilfosfinil)-butanoico objetivo (696 mg) a partir de 3-(metoximetilfosfinil)-propanal (900 mg). Según el análisis por HPLC, se mostró L:D=61:39.

Ejemplo 6

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

En lugar del catalizador asimétrico en el ejemplo 1, se usó el compuesto de fórmula (6) (R^3 =dimetilamina, R^4 =metilo, X=átomo de azufre) como catalizador asimétrico y se realizó una reacción de la misma manera que en el ejemplo 1. Mediante lo cual, se obtuvo el ácido L-2-amino-4-(hidroximetilfosfinil)-butanoico objetivo (185 mg) a partir de 3-(metoximetilfosfinil)-propanal (450 mg). Según el análisis por HPLC, se mostró L:D=94:6.

Ejemplo 7

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

En lugar del catalizador asimétrico en el ejemplo 1, se usó el compuesto de fórmula (6) (R^3 =dimetilamina, R^4 =átomo de hidrógeno, X=átomo de oxígeno) como catalizador asimétrico y se realizó una reacción de la misma manera que en el ejemplo 1. Mediante lo cual, se obtuvo el ácido L-2-amino-4-(hidroximetilfosfinil)-butanoico objetivo (525 mg) a partir de 3-(metoximetilfosfinil)-propanal (750 mg). Según el análisis por HPLC, se mostró L:D=87:13.

Ejemplo 8

N-bencil-3-(metoximetilfosfinil)-propilidenamina

Se añadió sulfato de sodio anhídrido (120 mg) a una solución obtenida disolviendo 3-(metoximetilfosfinil)-propanal (60 mg) y bencilamina (42,8 mg) en tolueno (3 ml), después la solución resultante se agitó durante una hora a temperatura ambiente. El sulfato de sodio se filtró, y el filtrado resultante se concentró para obtener N-bencil-3-(metoximetilfosfinil)-propilidenamina (87 mg).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,46 (3H,d,J=13,7Hz), 2,07 (2H,dt,J=13,7, 8,1Hz), 2,57-2,67 (2H,m), 3,69 (3H,d,J=10,7Hz), 4,60 (2H,s), 7,22-7,38 (5H,m), 7,89 (1H,t,J=3,7Hz)

FABMASS: m/z 240[M+H] $^+$.

Ejemplo 9

L-2-bencilamino-4-(metoximetilfosfinil)-propionitrilo

Se purificó un residuo 1 obtenido de 3-(metoximetilfosfinil)-propanal (72 mg) realizando la misma reacción que en el ejemplo 1 con TLC preparativa (cloroformo:metanol=12:1) para obtener L-2-bencilamino-4-(metoximetilfosfinil)-propionitrilo (59 mg).

- 5 ^1H -RMN (D_2O) δ : 1,48 (3H,d,J=13,7Hz), 1,85-2,00 (2H,m), 2,03-2,13 (2H,m), 3,60 (1H,dd,J=14,8, 7,0Hz), 3,70 (3H,dd,J=11,0, 1,2Hz), 3,84 (1H,d,J=12,9Hz), 4,08 (1H,d,J=12,9Hz), 7,28-7,37 (5H,m)

FABMASS: m/z 267 $[\text{M}+\text{H}]^+$

- 10 De los ejemplos mencionados anteriormente, se ha alcanzado que un rendimiento de L frente a D (L:D), en el que L es al menos el 61%, además L no es menor del 86 al 87% o el 91% o por encima, un máximo del 94% de L.

Aplicabilidad industrial

- 15 La presente invención reside en que se usan un derivado de guanidina, derivado de urea, derivado de zirconio, derivado de aluminio, derivado de titanio y derivado lantanoide como un catalizador, y el compuesto representado por la fórmula (3) se somete a una reacción de Strecker asimétrica para producir L-AMPB selectivamente. La presente invención es superior al método convencional para producir una sustancia ópticamente activa, respecto a producción a bajo coste, de forma eficaz y muy selectiva. Por tanto, la presente invención es extremadamente útil industrialmente, en especial para el campo de fármacos necesarios para acción herbicida.
- 20

Se pueden hacer varias combinaciones, sustituciones o selecciones de varios elementos o características constitucionales divulgados en las reivindicaciones.

- 5



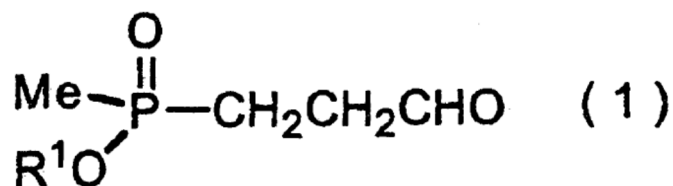
- 10



- 15



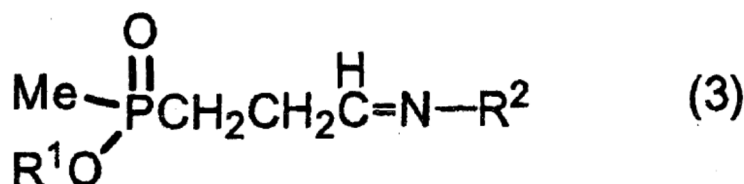
- 30



[En la fórmula, R¹ representa grupo alquilo de C₁₋₄, grupo alilo, grupo alquilo de C₁₋₄, grupo alquilo de C₁₋₄, grupo alquilo de C₁₋₄, grupo alilo, grupo alilo sustituido, que está sustituido por un grupo alquilo de C₁₋₄ de cadena lineal o ramificada, átomo de halógeno, o grupo alcoxi de C₁₋₄, grupo arilmetilo, grupo arilmetilo sustituido, que está sustituido por un grupo alquilo de C₁₋₄ de cadena lineal o ramificada, átomo de halógeno, o grupo alcoxi de C₁₋₄, grupo trialquilsililo de C₁₋₄ o grupo difenilmetilsililo];

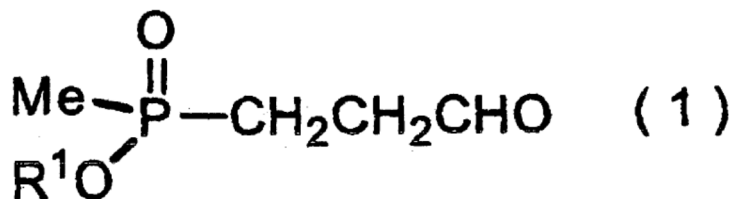


[En la fórmula, R² representa un grupo alilo, grupo arilo, grupo arilo sustituido, que está sustituido por un grupo alquilo de C₁₋₄ de cadena lineal o ramificada, átomo de halógeno, o grupo alcoxi de C₁₋₄, grupo arilmetilo o grupo arilmetilo sustituido, que está sustituido por un grupo alquilo de C₁₋₄ de cadena lineal o ramificada, átomo de halógeno, o grupo alcoxi de C₁₋₄]; y



[En la fórmula, R¹ y R² representan el mismo significado que el mencionado anteriormente].

3. El método según la reivindicación 1, en donde dicho método comprende el proceso de dejar que el compuesto representado por la siguiente fórmula (1) reaccione con un compuesto representado por la siguiente fórmula (2) en presencia de un agente deshidratante para producir el compuesto representado por la fórmula (3):

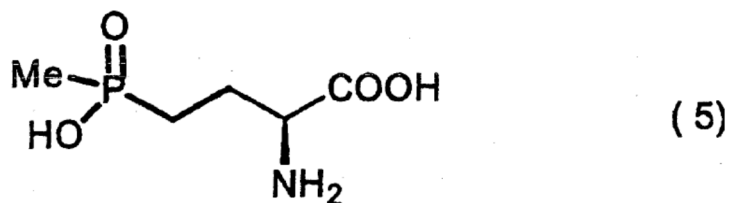


[En la fórmula, R¹ representa grupo alquilo de C₁₋₄, grupo alilo, grupo alquilo de C₁₋₄, grupo alquilo de C₁₋₄, grupo alquilo de C₁₋₄, grupo alilo, grupo alilo sustituido, que está sustituido por un grupo alquilo de C₁₋₄ de cadena lineal o ramificada, átomo de halógeno, o grupo alcoxi de C₁₋₄, grupo arilmetilo, grupo arilmetilo sustituido, que está sustituido por un grupo alquilo de C₁₋₄ de cadena lineal o ramificada, átomo de halógeno, o grupo alcoxi de C₁₋₄, grupo trialquilsililo de C₁₋₄ o grupo difenilmetilsililo]; y

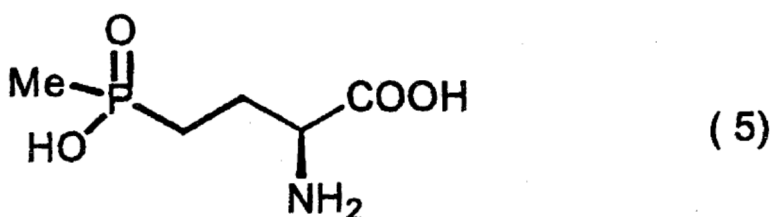


[En la fórmula, R² representa un grupo alilo, grupo arilo, grupo arilo sustituido, que está sustituido por un grupo alquilo de C₁₋₄ de cadena lineal o ramificada, átomo de halógeno, o grupo alcoxi de C₁₋₄, grupo arilmetilo o grupo arilmetilo sustituido, que está sustituido por un grupo alquilo de C₁₋₄ de cadena lineal o ramificada, átomo de halógeno, o grupo alcoxi de C₁₋₄].

4. El método según la reivindicación 1, en donde dicho método comprende el proceso de someter el grupo nitrilo del compuesto de fórmula (4) a hidrólisis ácida, y además desproteger las fracciones de grupo hidroxilo y grupo amino en el compuesto de fórmula (4) para obtener ácido L-2-amino-4-(hidroximetilfosfinil)-butanoico representado por la siguiente fórmula (5):



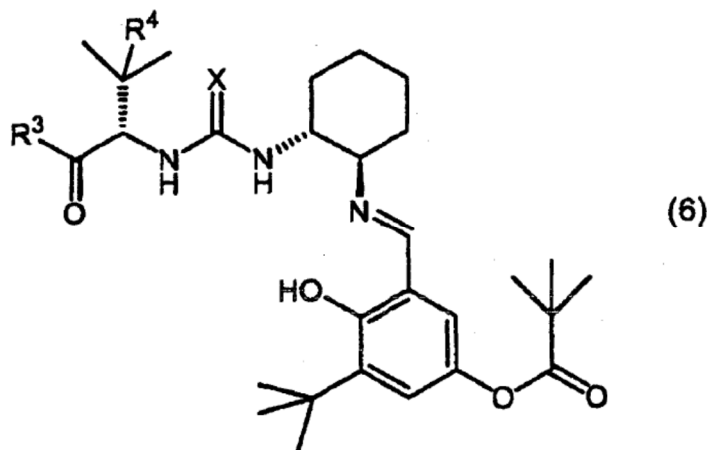
5. El método según cualquiera de la reivindicación 1 o 2, en donde dicho R^1 es grupo alquilo de C_{1-4} , y R^2 es grupo bencilo o grupo p-metilbencilo.
6. Un método para producir ácido L-2-amino-4-(hidroximetilfosfinil)-butanoico representado por la siguiente fórmula (5);



dicho método comprende:

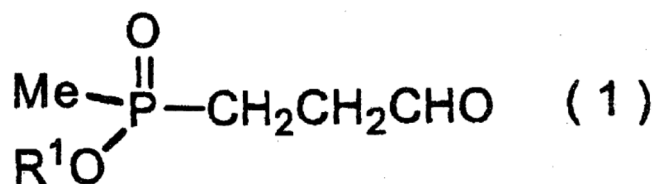
un proceso de dejar que un compuesto representado por la siguiente fórmula (1) reaccione con un compuesto representado por la siguiente fórmula (2) en presencia de un agente deshidratante para obtener un compuesto representado por la siguiente fórmula (3);

un proceso de dejar que un compuesto representado por la siguiente fórmula (3) reaccione con cianuro de hidrógeno en presencia de un catalizador asimétrico, en donde dicho catalizador asimétrico es un compuesto representado por la siguiente fórmula (6):



En la fórmula (6), R^3 representa R^5R^6N (en el presente documento, R^5 y R^6 son iguales o diferentes, y representan un átomo de hidrógeno, grupo alquilo de C_{1-4} , grupo fenilo o grupo bencilo, respectivamente, excepto para el caso donde ambos son átomo de hidrógeno al mismo tiempo), R^4 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C_{1-4} , y X representa átomo de oxígeno o átomo de azufre] para obtener un compuesto representado por la siguiente fórmula (4); y

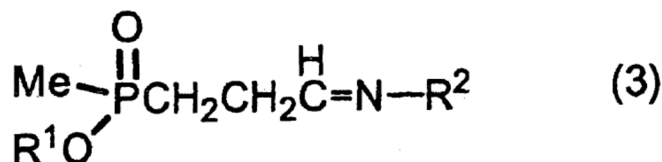
un proceso de dejar que el grupo nitrilo en el compuesto de fórmula (4) a hidrólisis ácida, y además desproteger las fracciones de grupo hidroxilo y grupo amino en el compuesto de fórmula (4);



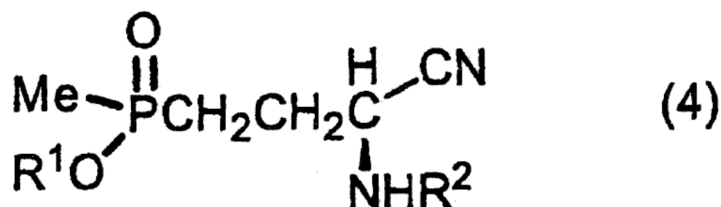
[En la fórmula, R¹ representa grupo alquilo de C₁₋₄, grupo alilo, grupo alquilo de C₁₋₄, grupo alquilo de C₁₋₄, grupo alquilo de C₁₋₄, grupo alilo, grupo alilo sustituido, que está sustituido por un grupo alquilo de C₁₋₄ de cadena lineal o ramificada, átomo de halógeno, o grupo alcoxi de C₁₋₄, grupo arilmetilo, grupo arilmetilo sustituido, que está sustituido por un grupo alquilo de C₁₋₄ de cadena lineal o ramificada, átomo de halógeno, o grupo alcoxi de C₁₋₄, grupo trialquilsililo de C₁₋₄ o grupo difenilmetilsililo];



[En la fórmula, R² representa un grupo alilo, grupo arilo, grupo arilo sustituido, que está sustituido por un grupo alquilo de C₁₋₄ de cadena lineal o ramificada, átomo de halógeno, o grupo alcoxi de C₁₋₄, grupo arilmetilo o grupo arilmetilo sustituido, que está sustituido por un grupo alquilo de C₁₋₄ de cadena lineal o ramificada, átomo de halógeno, o grupo alcoxi de C₁₋₄];



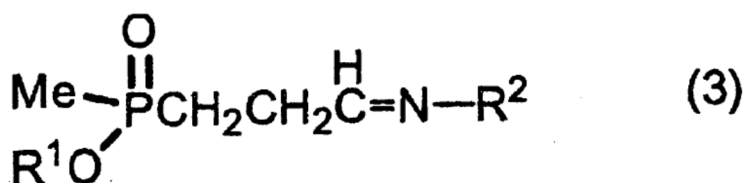
[En la fórmula, R¹ y R² representan el mismo significado que el mencionado anteriormente]; y



[En la fórmula, R¹ y R² representan el mismo significado que el mencionado anteriormente].

7. El método según cualquiera de las reivindicaciones 1 o 3 a 6, en donde dicho cianuro de hidrógeno es un producto generado en un sistema de reacción que usa una mezcla de un compuesto representado por R⁷CN (aquí, R⁷ representa grupo trimetilsililo, grupo trietilsililo, o grupo tert-butildimetilsililo) y un compuesto representado por R⁸OH (aquí, R⁸ representa grupo alquilo de C₁₋₄); o un producto generado en un sistema de reacción que usa una mezcla de un compuesto representado por MCN (aquí, M representa potasio o sodio) y ácido acético o cloruro de amonio.

8. Un compuesto representado por la siguiente fórmula (3):

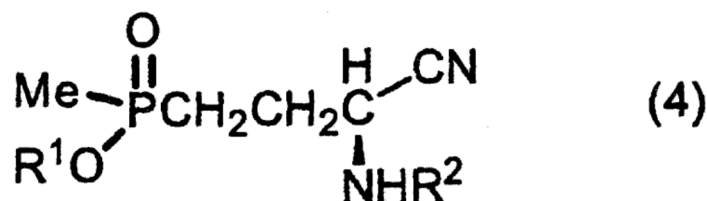


En la fórmula, R¹ representa grupo alquilo de C₁₋₄, grupo alilo, grupo alquilo de C₁₋₄, grupo alquilo de C₁₋₄, grupo alquilo de C₁₋₄, grupo alilo, grupo alilo sustituido, que está sustituido por un grupo alquilo de C₁₋₄ de cadena lineal o ramificada, átomo de halógeno, o grupo alcoxi de C₁₋₄, grupo arilmetilo, grupo arilmetilo sustituido, que está sustituido por un grupo alquilo de C₁₋₄ de cadena lineal o ramificada, átomo de halógeno, o grupo alcoxi de C₁₋₄, grupo trialquilsililo de C₁₋₄ o grupo difenilmetilsililo; R²

representa un grupo alilo, grupo arilo, grupo arilo sustituido, que está sustituido por un grupo alquilo de C_{1-4} de cadena lineal o ramificada, átomo de halógeno, o grupo alcoxi de C_{1-4} , grupo arilmetilo o grupo arilmetilo sustituido, que está sustituido por un grupo alquilo de C_{1-4} de cadena lineal o ramificada, átomo de halógeno, o grupo alcoxi de C_{1-4} .

5

9. Un compuesto representado por la siguiente fórmula (4):



10

[En la fórmula, R¹ representa grupo alquilo de C₁₋₄, grupo alilo, grupo alquiloxi de C₁₋₄ alquilo de C₁₋₄, grupo alquiloxi de C₁₋₄ alquiloxi de C₁₋₄ alquilo de C₁₋₄, grupo arilo, grupo arilo sustituido, que está sustituido por un grupo alquilo de C₁₋₄ de cadena lineal o ramificada, átomo de halógeno, o grupo alcoxi de C₁₋₄, grupo arilmetilo, grupo arilmetilo sustituido, que está sustituido por un grupo alquilo de C₁₋₄ de cadena lineal o ramificada, átomo de halógeno, o grupo alcoxi de C₁₋₄, grupo trialkilsililo de C₁₋₄ o grupo difenilmetsililo; R² representa un grupo alilo, grupo arilo, grupo arilo sustituido, que está sustituido por un grupo alquilo de C₁₋₄ de cadena lineal o ramificada, átomo de halógeno, o grupo alcoxi de C₁₋₄, grupo arilmetilo o grupo arilmetilo sustituido, que está sustituido por un grupo alquilo de C₁₋₄ de cadena lineal o ramificada, átomo de halógeno, o grupo alcoxi de C₁₋₄].

15