

(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2009-514827

(P2009-514827A)

(43) 公表日 平成21年4月9日(2009.4.9)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07F 9/6568 (2006.01)	C07F 9/6568 CSP	4G169
C07C 231/12 (2006.01)	C07C 231/12	4H006
C07C 233/47 (2006.01)	C07C 233/47	4H039
C07C 51/36 (2006.01)	C07C 51/36	4H050
C07C 55/02 (2006.01)	C07C 55/02	

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 67 頁) 最終頁に続く

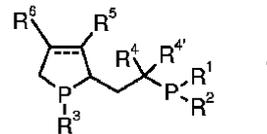
(21) 出願番号	特願2008-538327 (P2008-538327)	(71) 出願人	591003013 エフ. ホフマン-ラ ロシュ アーゲー
(86) (22) 出願日	平成18年10月23日 (2006.10.23)		F. HOFFMANN-LA ROCH
(85) 翻訳文提出日	平成20年6月26日 (2008.6.26)		E AKTIENGESELLSCHAFT
(86) 国際出願番号	PCT/EP2006/067677		T
(87) 国際公開番号	W02007/051724		スイス・シーエイチー4070バーゼル・
(87) 国際公開日	平成19年5月10日 (2007.5.10)		グレンツァーヘルストラツセ124
(31) 優先権主張番号	05110274.7	(74) 代理人	100078662 弁理士 津国 肇
(32) 優先日	平成17年11月2日 (2005.11.2)	(74) 代理人	100113653 弁理士 東田 幸四郎
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)	(74) 代理人	100116919 弁理士 齋藤 房幸

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 二座C、P-キラルホスフィン配位子

(57) 【要約】

本発明は、式I (式中、 R^1 および R^2 は、互いに独立して、アルキル、アリール、シクロアルキルまたはヘテロアリールであり、前記アルキル、アリール、シクロアルキルまたはヘテロアリールは、アルキル、アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、モノ-もしくはジアルキルアミノ、アリール、 $-SO_2-R^7$ 、 $-SO_3^-$ 、 $-CO-NR^8R^{8'}$ 、カルボキシ、アルコキシカルボニル、トリアルキルシリル、ジアリールアルキルシリル、ジアルキルアリールシリルまたはトリアリールシリルにより置換されている) において、 R^3 は、アルキル、シクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、 $R^{4'}$ および R^4 は、互いに独立して、水素、アルキルもしくは場合により置換されているアリールを表すか、または $R^{4'}$ および R^4 は、それらが結合するC原子と一緒にあって、3~8員炭素環を形成しており、点線は、存在しないか、または存在して二重結合を形成しており、 R^5 および R^6 は、互いに独立して、水素、アルキルもしくはアリールであるか、または一緒に結合して、3~8員炭素環もしくは芳香族環を形成しており、R

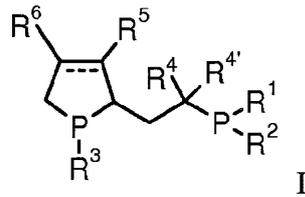


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I :

【化 1】



10

(式中、

R^1 および R^2 は、互いに独立して、アルキル、アリール、シクロアルキルまたはヘテロアリールであり、前記アルキル、アリール、シクロアルキルまたはヘテロアリールは、アルキル、アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、モノ-もしくはジアルキルアミノ、アリール、 $-SO_2-R^7$ 、 $-SO_3^-$ 、 $-CO-NR^8R^{8'}$ 、カルボキシ、アルコキシカルボニル、トリアルキルシリル、ジアリールアルキルシリル、ジアルキルアリールシリルまたはトリアリールシリルにより置換されていてもよく；

R^3 は、アルキル、シクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり；

$R^{4'}$ および R^4 は、互いに独立して、水素、アルキルもしくはアリールを表すが、または

$R^{4'}$ および R^4 は、それらが結合する C 原子と一緒にあって、3 ~ 8 員炭素環を形成しており；

点線は、存在しないか、または存在して二重結合を形成しており；

R^5 および R^6 は、互いに独立して、水素、アルキルまたはアリールであり；

R^7 は、アルキル、アリールまたは $NR^8R^{8'}$ であり；

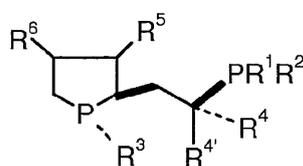
R^8 および $R^{8'}$ は、互いに独立して、水素、アルキルまたはアリールである) で示される化合物。

【請求項 2】

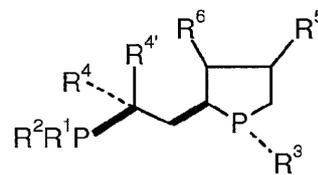
化合物が、式 I a、I b、I c または I d :

30

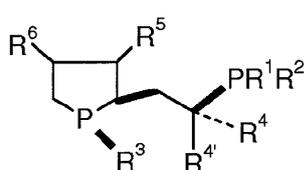
【化 2】



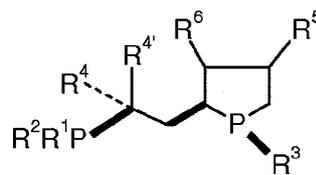
Ia



Ib



Ic



Id

40

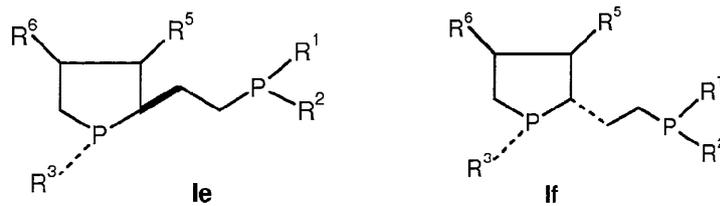
(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 $R^{4'}$ 、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 は、請求項 1 に定義されたとおりである) を有する、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3】

50

化合物が、式 I e または I f :

【化 3】



10

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 および $R^{4'}$ は、請求項 1 に定義されたとおりである) を有する、請求項 1 または 2 記載の化合物。

【請求項 4】

R^1 および R^2 が、等しく、アルキル、アリール、シクロアルキルまたはヘテロアリールを表し、前記アルキル、アリール、シクロアルキルまたはヘテロアリールが、アルキル、アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、モノ-もしくはジアルキルアミノ、アリール、 $-SO_2-R^7$ 、 $-SO_3^-$ 、 $-CO-NR^8R^{8'}$ 、カルボキシ、アルコキシカルボニル、トリアルキルシリル、ジアリールアルキルシリル、ジアルキルアリールシリルまたはトリアリールシリルにより置換されていてもよく；

R^3 が、 C_{1-4} アルキルまたはアリールであり；

20

$R^{4'}$ および R^4 が、互いに独立して、水素、 C_{1-4} アルキルまたはアリールであり；

R^5 および R^6 が、互いに独立して、水素、 C_{1-4} アルキルまたはフェニルであり；点線が、存在せず、

R^7 、 R^8 および $R^{8'}$ が、請求項 1 に定義されたとおりである、請求項 1 または 2 記載の化合物。

【請求項 5】

R^1 および R^2 が、等しく、アリールを表し；

R^3 が、tert-ブチルまたはフェニルであり；

$R^{4'}$ および R^4 が、互いに独立して、水素、 C_{1-4} アルキルまたはアリールであり；

30

R^5 および R^6 が、水素であり；点線が、存在しない、請求項 4 記載の化合物。

【請求項 6】

R^1 および R^2 が、等しく、アリールを表し；

R^3 が、フェニルであり；

R^4 、 $R^{4'}$ が、互いに独立して、水素、メチルまたはフェニルであり；

R^5 および R^6 が、水素であり；点線が、存在しない、請求項 4 記載の化合物。

【請求項 7】

R^1 および R^2 が、等しく、フェニルを表し；

R^3 が、フェニルであり；

R^4 、 $R^{4'}$ が、互いに独立して、水素、メチルまたはフェニルであり；

R^5 および R^6 が、水素であり；点線が、存在しない、請求項 5 記載の化合物。

40

【請求項 8】

R^1 および R^2 が、等しく、アルキル、アリール、シクロアルキルまたはヘテロアリールを表し、前記アルキル、アリール、シクロアルキルまたはヘテロアリールが、アルキル、アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、モノ-もしくはジアルキルアミノ、アリール、 $-SO_2-R^7$ 、 $-SO_3^-$ 、 $-CO-NR^8R^{8'}$ 、カルボキシ、アルコキシカルボニル、トリアルキルシリル、ジアリールアルキルシリル、ジアルキルアリールシリルまたはトリアリールシリルにより置換されていてもよく；

R^3 が、 C_{1-4} アルキルまたはアリールであり；

50

R⁵ および R⁶ が、互いに独立して、水素、C₁ - 4 アルキルまたはフェニルであり；
点線が、存在せず、
R⁷、R⁸ および R^{8'} が、請求項 1 に定義されたとおりである、請求項 3 記載の化合物。

【請求項 9】

R¹ および R² が、等しく、アリールを表し；
R³ が、tert - ブチルまたはフェニルであり；
R⁵ および R⁶ が、水素であり；点線が、存在しない、請求項 8 記載の化合物。

【請求項 10】

R¹ および R² が、等しく、フェニルを表し；
R³ が、フェニルであり；
R⁵ および R⁶ が、水素であり；点線が、存在しない、請求項 9 記載の化合物。

10

【請求項 11】

化合物が、
(S_p, R) - トランス - 2 - (2 - ジフェニルホスフィノ) エチル - 1 - フェニルホスホラン；
(S, R) - シス - 2 - (2 - ジフェニルホスフィノ) エチル - 1 - フェニルホスホラン；
(S_p, R, R) - トランス - 2 - (2 - ジフェニルホスフィノ - 2 - メチル) エチル - 1 - フェニルホスホラン；
(S_p, R, S) - トランス - 2 - (2 - ジフェニルホスフィノ - 2 - メチル) エチル - 1 - フェニルホスホラン；
(R_p, R, R) - シス - 2 - (2 - ジフェニルホスフィノ - 2 - メチル) エチル - 1 - フェニルホスホラン；
(R_p, R, S) - シス - 2 - (2 - ジフェニルホスフィノ - 2 - メチル) エチル - 1 - フェニルホスホラン；
(S_p, R, R) - トランス - 2 - (2 - ジフェニルホスフィノ - 2 - フェニル) エチル - 1 - フェニルホスホラン；
(S_p, R, S) - トランス - 2 - (2 - ジフェニルホスフィノ - 2 - フェニル) エチル - 1 - フェニルホスホラン；
(R_p, R, R) - シス - 2 - (2 - ジフェニルホスフィノ - 2 - フェニル) エチル - 1 - フェニルホスホラン；または
(R_p, R, S) - シス - 2 - (2 - ジフェニルホスフィノ - 2 - フェニル) エチル - 1 - フェニルホスホラン；

20

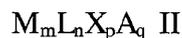
30

である、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項記載の化合物、またはこれらの化合物の鏡像異性体。

【請求項 12】

式 II：

【化 4】



40

(式中、

M は、遷移金属を表し、

L は、式 I で示されるジホスフィン化合物を表すが、

ここで、

X は、例えば、Cl、Br もしくは I などの配位性アニオンであり、

m、n および p は、それぞれ 1 であり、

M が、Rh であれば、q は、0 であるが、

または

50

Xは、例えば、アセトキシ、トリフルオロアセトキシもしくはピバロイルオキシなどのアシルオキシであり、

mおよびnは、それぞれ1であり、

pは、2であり、

Mが、Ruであれば、qは、0であるか、

または

Xは、Clであり、

mおよびnは、それぞれ2であり、

pは、4であり、

qは、1であり、

Mが、Ruであれば、Aは、トリエチルアミンであるか、

または

Xは、 -Me メタリル基であり、

mおよびnは、それぞれ1であり、

pは、2であり、

Mが、Ruであれば、qは、0であるか、

または

Xは、例えば、Cl、BrもしくはIなどの配位性アニオンであり、

m、nおよびpは、それぞれ1であり、

Mが、Irであれば、qは、0であるか、

または

Xは、Clであり、

mおよびnは、それぞれ1であり、

pは、2であり、

Mが、Pdであれば、qは、0であるか、

または

Xは、Cl、BrもしくはIであり、

mおよびnは、それぞれ1であり、

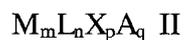
pは、2であり、

Mが、Niであれば、qは、0である)で示される遷移金属錯体。

【請求項13】

式II:

【化5】



(式中、Mは、Rhを表し、

Lは、式Iで示されるジホスフィン化合物を表し、

ここで

Xは、例えば、Cl、BrまたはIなどの配位性アニオンであり、

m、nおよびpは、それぞれ1であり、

qは、0である)で示される遷移金属錯体。

【請求項14】

式III:

【化6】



(式中、

Mは、遷移金属を表し、

	10
	20
	30
	40
	50

L は、式 I で示されるジホスフィン化合物を表し、
ここで

X は、c o d もしくは n b d などのジエン配位子であり、

D は、例えば、B F₄、C l O₄、P F₆、S b F₆、C F₃ S O₃、B P h₄、もしくは B A R F などの非配位性アニオンであり、

m、n、p および r は、それぞれ 1 であり、

M が、R h であれば、q は、0 であるか、

または

X は、例えば、シクロオクテンもしくはエチレンなどのオレフィン配位子であり、

D は、例えば、B F₄、C l O₄、P F₆、S b F₆、C F₃ S O₃、B P h₄、もしくは B A R F などの非配位性アニオンであり、

m、n および r は、それぞれ 1 であり、

p は、2 であり、

M が、R h であれば、q は、0 であるか、

または

X は、C l、B r もしくは I であり、

A は、ベンゼンもしくは p - シメンであり、

D は、C l、B r もしくは I であり、

M が、R u であれば、m、n、p、q および r は、それぞれ 1 であるか、

または

D は、例えば、B F₄、C l O₄、P F₆、S b F₆、C F₃ S O₃、B P h₄、もしくは B A R F などの非配位性アニオンであり、

m および n は、それぞれ 1 であり、

p および q は、それぞれ 0 であり、

M が、R u であれば、r は、2 であるか、

または

X は、c o d もしくは n b d などのジエン配位子であり、

D は、例えば、B F₄、C l O₄、P F₆、S b F₆、C F₃ S O₃、B P h₄、もしくは B A R F などの非配位性アニオンであり、

m、n、p および r は、それぞれ 1 であり、

M が、I r であれば、q は、0 であるか、

または

X は、例えば、シクロオクテンもしくはエチレンなどのオレフィン配位子であり、

D は、例えば、B F₄、C l O₄、P F₆、S b F₆、C F₃ S O₃、B P h₄、もしくは B A R F などの非配位性アニオンであり、

m、p および r は、それぞれ 1 であり、

n は、2 であり、

M が、I r であれば、q は、0 であるか、

または

X は、- アリル基であり、

D は、例えば、B F₄、C l O₄、P F₆、S b F₆、C F₃ S O₃、B P h₄、もしくは B A R F などの非配位性アニオンであり、

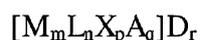
m、n、p および r は、それぞれ 1 であり、

M が、P d であれば、q は、0 である) で示される金属錯体。

【請求項 15】

式 III :

【化 7】



III

(式中、Mは、Rhを表し、

Lは、式Iで示されるジホスフィン化合物を表し、

ここで、

Xは、codもしくはnbdなどのジエン配位子であり、

Dは、例えば、 BF_4 、 ClO_4 、 PF_6 、 SbF_6 、 CF_3SO_3 、 BPh_4 、もしくはBARFなどの非配位性アニオンであり、

m、n、pおよびrは、それぞれ1であり、

qは、0であるか、

または

Xは、例えば、シクロオクテンもしくはエチレンなどのオレフィン配位子であり、

10

Dは、例えば、 BF_4 、 ClO_4 、 PF_6 、 SbF_6 、 CF_3SO_3 、 BPh_4 、もしくはBARFなどの非配位性アニオンであり、

m、nおよびrは、それぞれ1であり、

pは、2であり、

qは、0である)で示される金属錯体。

【請求項16】

不斉反応、特にプロキラルアリル系における不斉水素化およびエナンチオ選択性水素置換における触媒としての、請求項12、13、14または15記載の金属錯体の使用。

【請求項17】

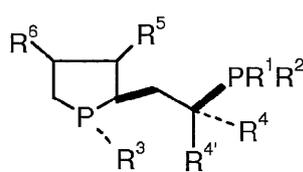
反応が、請求項12、13、14または15記載の式IIまたはIIIで示される金属錯体の存在下で実施されることを特徴とする、プロキラルオレフィンまたはケトン化合物の不斉水素化の方法。

20

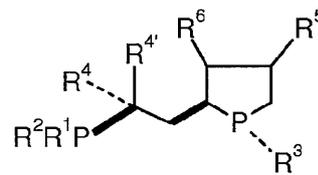
【請求項18】

式Ia、Ib、IcまたはId：

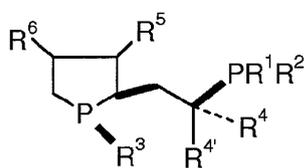
【化8】



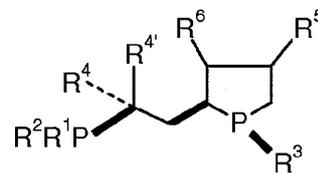
Ia



Ib



Ic



Id

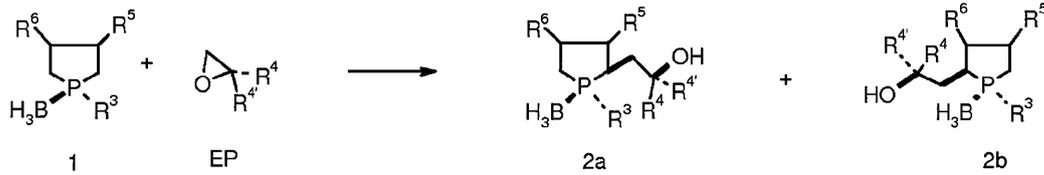
30

40

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 $R^{4'}$ 、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 は、請求項1に定義されたとおりである)で示される化合物の製造方法であって、

1) ホスホランボラン錯体：1を、非キラルまたは光学活性エポキシド：EPと反応させて、trans-2-ヒドロキシエチルホスホランを異性体：2aと2bとの混合物として生成させる工程、

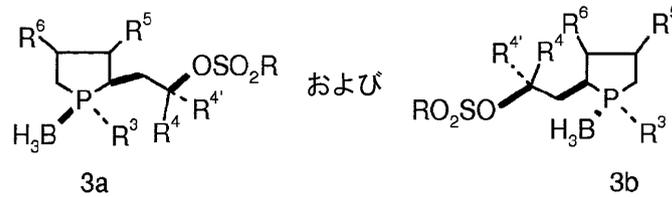
【化 9】



2) 式: 2 a および 2 b で示される化合物を式: 3 a で示されるスルホナートと 3 b で示されるスルホナートとの混合物に変換する工程、

10

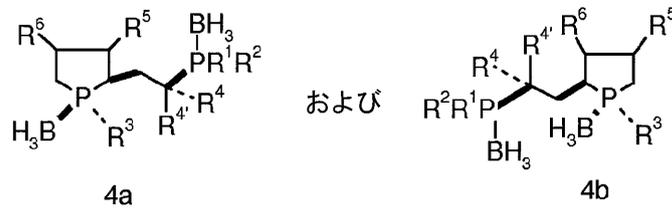
【化 10】



3) 化合物: 3 a および 3 b をホスフィン: $R^1 R^2 PH$ と反応させ、その後、ボラン誘導剤で処理して、ビス(ボラン)錯体: 4 a および 4 b を生成させる工程、

20

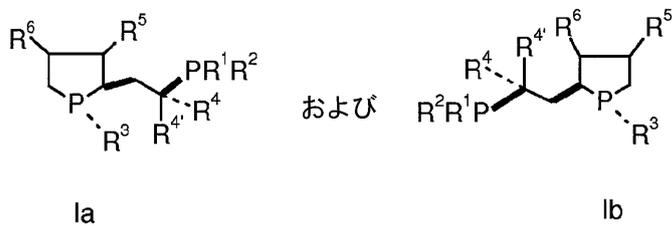
【化 11】



4) ビス(ボラン)錯体: 4 a および 4 b をアミンで脱ホウ素化して、遊離 1, 3 - ジホスフィン: I a および I b を生成させる工程、

30

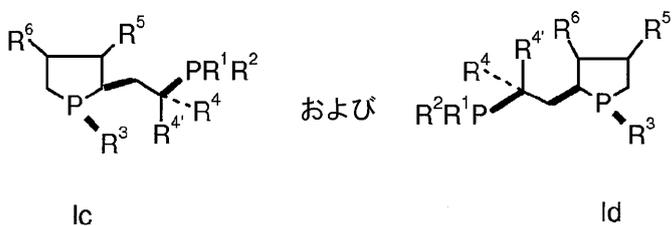
【化 12】



40

5) 有機溶媒中、高温で trans 配置ジホスフィン: I a および I b を処理して、cis 配置ジホスフィン: I c および I d を得る工程、

【化 13】



50

を含む方法。

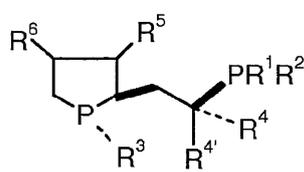
【請求項 19】

異性体化合物：a と b との分離を、工程 1) ~ 5) のいずれかで実行する、請求項 18 記載の方法。

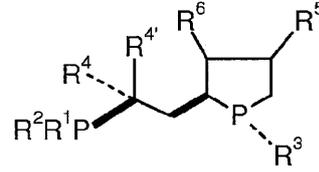
【請求項 20】

式 I a、I b、I c または I d：

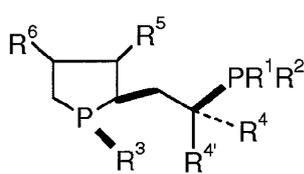
【化 14】



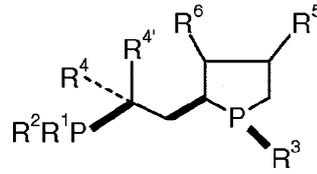
Ia



Ib



Ic



Id

10

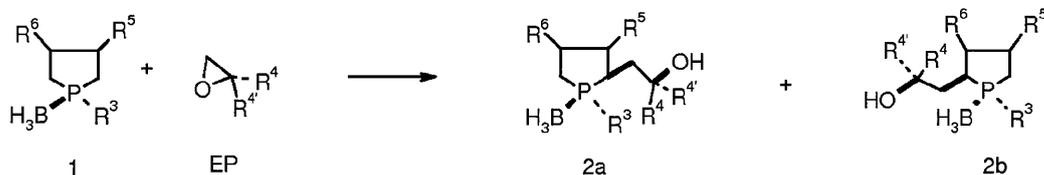
20

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 $R^{4'}$ 、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 は、請求項 1 に定義されたとおりである)で示される化合物を製造するための請求項 18 記載の方法であって、

1) ホスホランボラン錯体：1 を、非キラルまたは光学活性エポキシド：EP と反応させて、trans-2-ヒドロキシエチルホスホランを異性体：2a と 2b との混合物として生成させる工程、

30

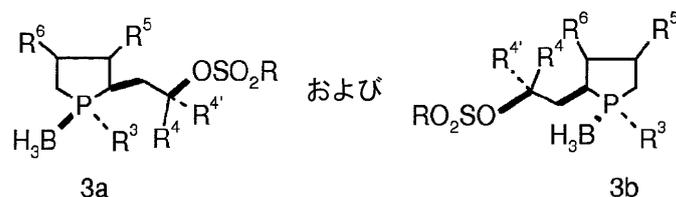
【化 15】



2) 式 2 a および 2 b で示される化合物を式：3 a で示されるスルホナートと 3 b で示されるスルホナートとの混合物に変換する工程、

40

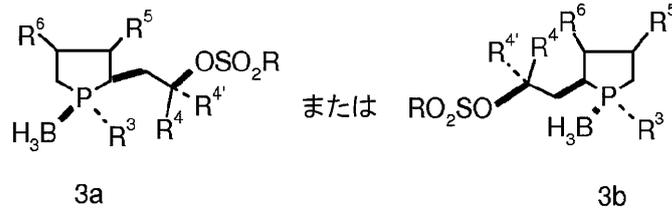
【化 16】



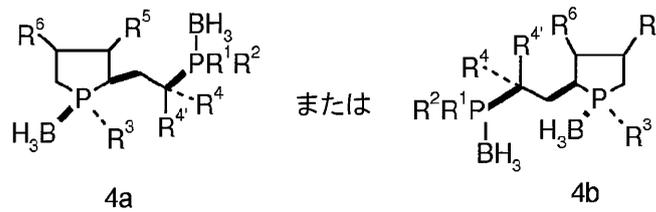
3) 化合物：3 a と 3 d との混合物を分離して、ジアステレオマー的および鏡像異性的に純粋なスルホナート：3 a および 3 b を生成させる工程、

50

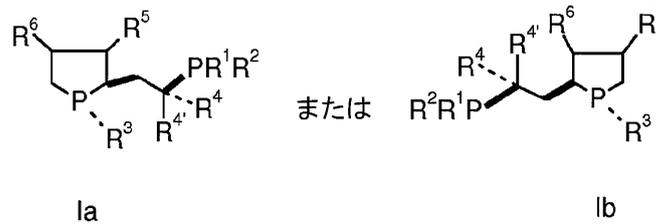
【化 17】



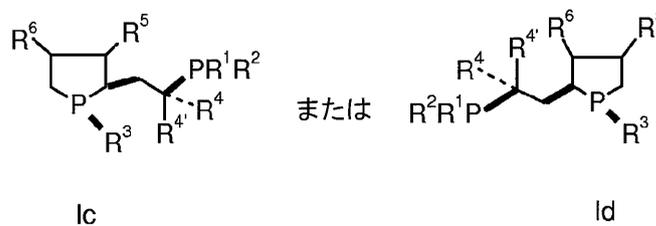
4) 化合物：3 a および 3 b を別個にホスフィン： $R^1 R^2 PH$ と反応させ、その後、
 ボラン誘導剤で処理して、ビス（ボラン）錯体：4 a または 4 b を生成させる工程、
 【化 18】



5) ビス（ボラン）錯体：4 a または 4 b をアミンで脱ホウ素化して、遊離 1, 3 - ジ
 ホスフィン：I a または I b を生成させる工程、
 【化 19】



6) 有機溶媒中、高温で trans 配置ジホスフィン：I a または I b を処理して、cis 配置
 ジホスフィン：I c または I d を得る工程、
 【化 20】



を含む方法。

【請求項 21】

置換基： R^4 および $R^{4'}$ が水素であり、異性体化合物：a と b との分離を、工程 1) で、酵素分解工程を含む方法により実行する、請求項 18 記載の方法。

【請求項 22】

式 I a、I b、I c または I d：

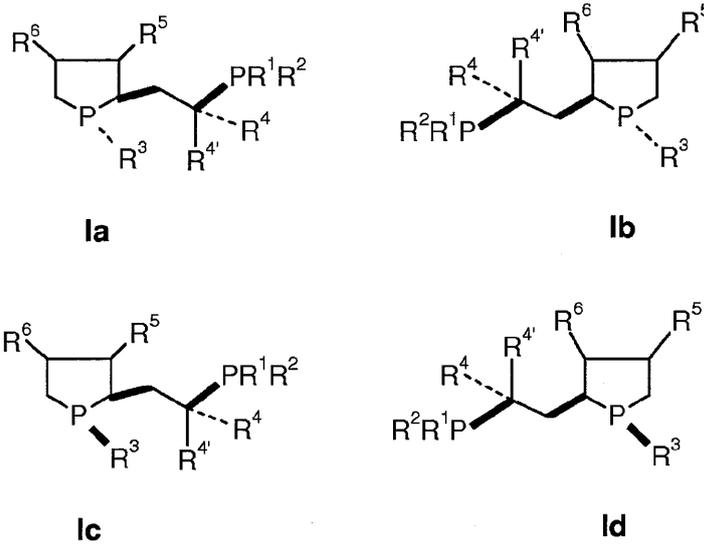
10

20

30

40

【化 2 1】



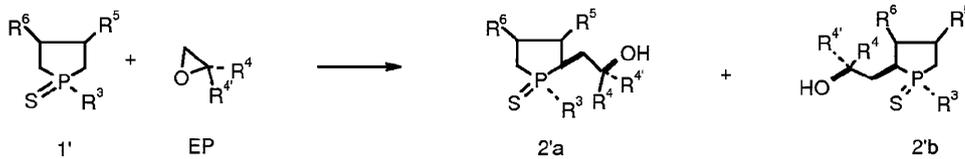
10

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 $R^{4'}$ 、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 は、請求項 1 に定義されたとおりである)で示される化合物の製造方法であって、

1) ホスホラン - 1 - スルフィド: 1' を、非キラルまたは光学活性エポキシド: EP と反応させて、*trans*-2-ヒドロキシエチルホスホランを異性体 2'a と 2'b との混合物として生成させる工程、

20

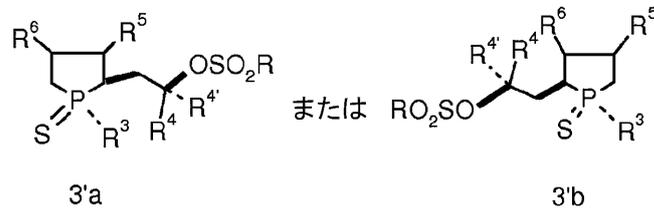
【化 2 2】



2) 化合物: 2'a と 2'b との混合物を分離して、ジアステレオマー的および鏡像異性的に富化された化合物: 2'a および 2'b を生成させる工程、

30

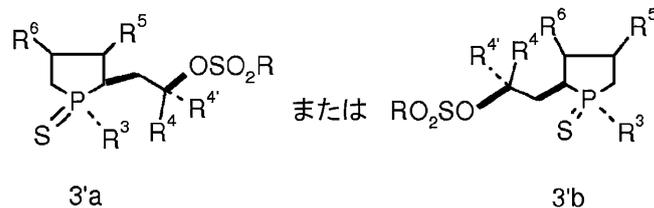
【化 2 3】



3) 式: 2'a および 2'b で示される化合物を別個に式 3'a および 3'b で示されるスルホナートに変換する工程、

40

【化 2 4】



4) 化合物 3'a および 3'b を別個にホスフィン: $R^1 R^2 P H$ と反応させ、その後

50

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、新規なホスフィン配位子、そのような配位子を製造する方法、そのような配位子の金属錯体、および不斉反応における触媒としてのそのような金属錯体の使用に関する。

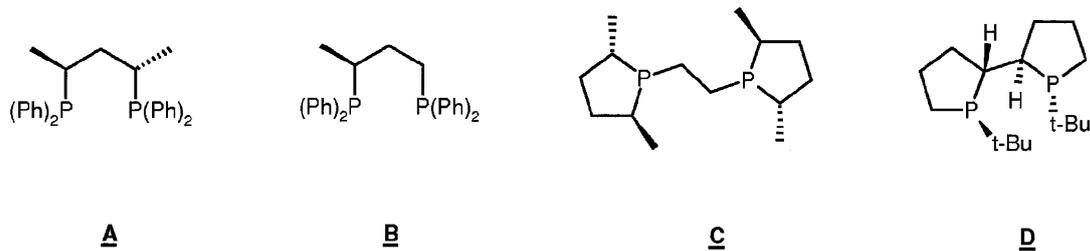
【0002】

炭素およびリン原子上にキラル中心を有するホスフィン配位子は、当該技術分野で公知である。特定の分類のホスフィン配位子は、炭素原子3個の架橋により結合したものの、例えば、1,3-ジホスフィン配位子である。架橋の炭素原子上にキラル中心を1または2個有する1,3-ジホスフィン配位子の例は、SKEWPHOS(A)およびCHAIRPHOS(B)である(J. Am. Chem. Soc. 1981, 103, 2273参照)。別のタイプのキラルホスフィン配位子の例は、P原子がホスホラン環(例えば、Tetrahedron Asymmetry, 1991, 2,(7), 569に記載されたBPE配位子(C)、またはAngew. Chem. Int. Ed. 2002, 41(9), 1612に記載された化合物(D))に含まれるものである。

10

【0003】

【化29】



20

【0004】

本発明の目的は、架橋の炭素原子上にキラル中心を1または2個有し、リン原子上にキラル中心を1個有する更なるキラル1,3-ジホスフィン配位子、即ち、かなり硬直なビスクロ[4.3.0]ノナン型キレートを遷移金属と共に形成する新規な二座C,P-キラル1,3-ジホスフィン配位子系を提供することである。そのような新規な配位子を合成する方法は、本発明の一部であり、それは、スキーム1に示したとおり非常に短いという利点を有する。

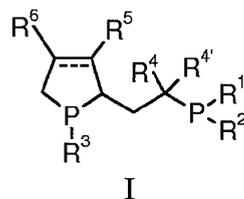
30

【0005】

それゆえ本発明は、式I:

【0006】

【化30】



40

【0007】

(式中、

R¹およびR²は、互いに独立して、アルキル、アリール、シクロアルキルまたはヘテロアリールであり、前記アルキル、アリール、シクロアルキルまたはヘテロアリールは、アルキル、アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、モノ-もしくはジアルキルアミノ、アリール、-SO₂-R⁷、-SO₃⁻、-CO-NR⁸R^{8'}、カルボキシ、アルコキシカルボニル、トリアルキルシリル、ジアリールアルキルシリル、ジアルキルアリールシリルまたはトリアリールシリルにより置換されていてもよく;

50

R^3 は、アルキル、シクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり；

$R^{4'}$ および R^4 は、互いに独立して、水素、アルキルもしくはアリールを表すか、または

$R^{4'}$ および R^4 は、それらが結合する C 原子と一緒にあって、3 ~ 8 員炭素環を形成しており；

点線は、存在しないか、または存在して二重結合を形成しており；

R^5 および R^6 は、互いに独立して、水素、アルキルもしくはアリールであるか、または一緒に結合して、3 ~ 8 員炭素環もしくは芳香族環を形成しており；

R^7 は、アルキル、アリールまたは $NR^8 R^{8'}$ であり；

R^8 および $R^{8'}$ は、互いに独立して、水素、アルキルまたはアリールである) で示される新規なホスフィン配位子に関する。

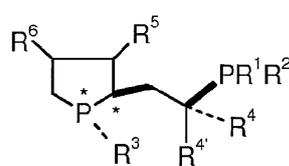
10

【0008】

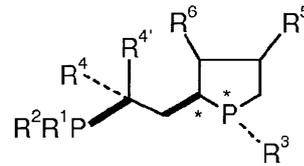
式 I で示される化合物は、式 I a、I b、I c および I d に示されるとおり、少なくとも 2 個 (ホスホラン環の P 原子上の 1 個およびホスホラン環の C 2 原子上の 1 個) のキラル中心を有する。

【0009】

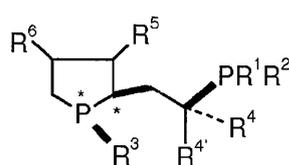
【化31】



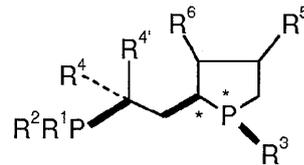
Ia



Ib



Ic



Id

20

30

【0010】

残基： R^4 、 $R^{4'}$ 、 R^5 および R^6 は、それらが結合する C 原子上に更なるキラル中心を形成していてもよく、残基： R^1 および R^2 は、それらが結合するリン原子上に更なるキラル中心を形成していてもよい。

【0011】

該当する用語が単独または組み合わされて表されているかに関わらず、本明細書で用いられる一般的な用語の以下の定義が適用される。

【0012】

本明細書で用いられる用語「アルキル」は、炭素原子が 1 ~ 8 個、好ましくは 1 ~ 4 個の直鎖または分枝状炭化水素基、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチルおよび tert - ブチルを表す。

40

【0013】

好ましくは R^1 、 R^2 および R^3 に関するアルキル基は、分枝状アルキル基、例えば、イソプロピル、イソブチルおよび tert - ブチルである。

【0014】

用語「アルコキシ」は、アルキル残基が先に定義されたとおりで、酸素原子を介して結合した基を示す。

【0015】

用語「シクロアルキル」は、3 ~ 8 員環、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シ

50

クロペンチル、シクロヘキシルおよびシクロヘプチル、特にシクロペンチルまたはシクロヘキシルを表す。

【0016】

前記「アルキル」および「シクロアルキル」基は、アルキル（シクロアルキル基の場合）、アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、モノ - もしくはジアルキルアミノ、またはアリールにより置換されていてもよい。

【0017】

用語「アリール」は、非置換であるか、またはオルト - 、メタ - もしくはパラ - 位で置換されていてもよい、または多置換されていてもよい芳香族炭化水素残基、特にフェニル残基を表す。考慮される置換基は、例えば、フェニル、アルキルまたはアルコキシ基（好ましくはメチルまたはメトキシ基）、またはアミノ、モノアルキルもしくはジアルキルアミノ（好ましくはジメチルアミノまたはジエチルアミノ）、またはヒドロキシ、またはハロゲン（例えば、塩素）、またはトリアルキルシリル（例えば、トリメチルシリル）である。その上、用語「アリール」は、ナフチルを表すことができる。好ましいアリール残基は、フェニル、トリル、ジメチルフェニル、ジ - tert - ブチルフェニルまたはアニシルである。

10

【0018】

用語「ヘテロアリール」は、ヘテロ原子（例えば、S、Oおよび/またはN）を1個以上含む5または6員芳香族環を表す。そのようなヘテロアリール基の例は、フリル、チエニル、ベンゾフラニルまたはベンゾチエニルである。

20

【0019】

略語：

B A R F	テトラキス [3 , 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル] ボラート	
c	濃度	
c o d	(Z , Z) - 1 , 5 - シクロオクタジエン	
c o n v .	変換	
D A B C O	1 , 4 - ジアザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン	
D B U	1 , 8 - ジアザビシクロ (5 , 4 , 0) ウンデカ - 7 - エン	
D E A D	ジエチルアゾジカルボキシラート	
D I A D	ジイソプロピルアゾジカルボキシラート	30
e e	鏡像体過剰率	
E I - M S	電子衝撃質量分析法	
E t O A C	酢酸エチル	
E t O H	エタノール	
G C	ガスクロマトグラフィー	
h	時間	
H P L C	高速液体クロマトグラフィー	
H V	高真空	
m . p .	融点	
M S	質量分析法	40
M e - P E P	2 - (2 - ジフェニルホスフィノ - 2 - メチル) エチル - 1 - フェニルホスホラン	
P E P	2 - (2 - ジフェニルホスフィノ) エチル - 1 - フェニルホスホラン	
P M P 5	2 - [(ジフェニルホスフィノ) メチル] - 1 - フェニルホスホラン	
S / C	触媒に対する基質のモル比	
T B M E	tert - ブチルメチルエーテル	
T F A	トリフルオロ酢酸	
T H F	テトラヒドロフラン	

【0020】

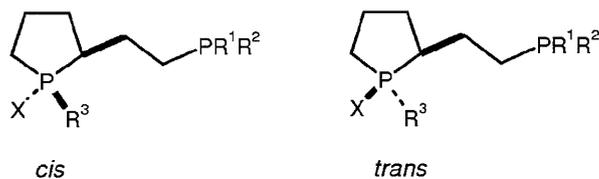
本発明の化合物における cis - および trans - 配置ならびに関連の化合物の表示について

50

は、以下に示した約束を厳守する：

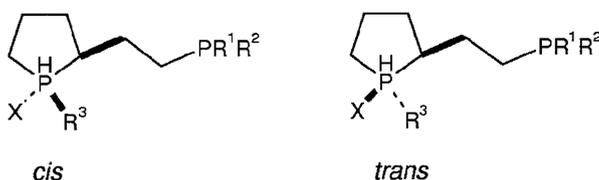
【 0 0 2 1 】

【 化 3 2 】



X = 孤立電子対, O, BH₃

10



X = 孤立電子対, O, S, BH₃

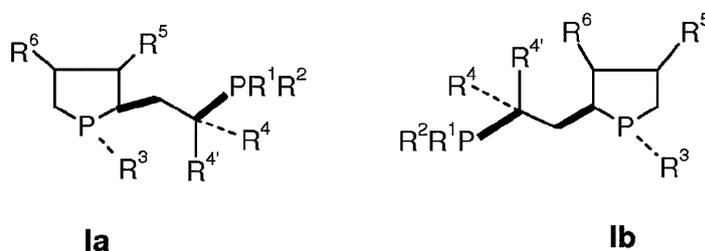
【 0 0 2 2 】

好ましい式 I で示される化合物は、式 I a および I b :

【 0 0 2 3 】

20

【 化 3 3 】



【 0 0 2 4 】

(式中、R¹、R²、R³、R⁴、R^{4'}、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸ および R^{4'} は、先に定義されたとおりである) で示されるものである。

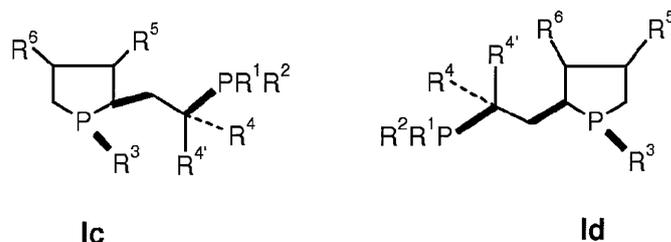
30

【 0 0 2 5 】

別の好ましい化合物は、式 I c および I d :

【 0 0 2 6 】

【 化 3 4 】



40

【 0 0 2 7 】

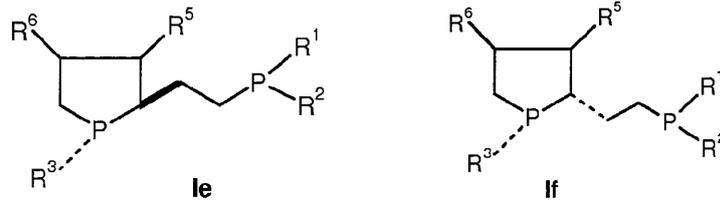
(式中、R¹、R²、R³、R⁴、R^{4'}、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸ および R^{4'} は、先に定義されたとおりである) を有する。

【 0 0 2 8 】

更に別の好ましい化合物は、式 I e および I f :

【 0 0 2 9 】

【化 3 5】



【0030】

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 および $R^{4'}$ は、先に定義されたとおりである) を有する。

10

【0031】

本発明の一つの実施形態は、

R^1 および R^2 が、等しく、アルキル、アリール、シクロアルキルまたはヘテロアリールを表し、前記アルキル、アリール、シクロアルキルまたはヘテロアリールが、アルキル、アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、モノ-もしくはジアルキルアミノ、アリール、 $-SO_2-R^7$ 、 $-SO_3^-$ 、 $-CO-NR^8R^{8'}$ 、カルボキシ、アルコキシカルボニル、トリアルキルシリル、ジアリールアルキルシリル、ジアルキルアリールシリルまたはトリアリールシリルにより置換されていてもよく；

R^3 が、 C_{1-4} アルキルまたはアリールであり；

20

$R^{4'}$ および R^4 が、互いに独立して、水素、 C_{1-4} アルキルまたはアリールであり；

R^5 および R^6 が、互いに独立して、水素、 C_{1-4} アルキルまたはフェニルであり；点線が、存在せず、

R^7 、 R^8 および $R^{8'}$ が、先に定義されたとおりである、式 I で示される化合物である。

【0032】

本発明の別の実施形態は、

R^1 および R^2 が、等しく、アリールを表し；

R^3 が、tert-ブチルまたはフェニルであり；

30

R^4 および $R^{4'}$ が、互いに独立して、水素、 C_{1-4} アルキルまたはアリールであり；

R^5 および R^6 が、水素であり；点線が、存在しない、式 I で示される化合物である。

【0033】

本発明の別の実施形態は、

R^1 および R^2 が、等しく、アリールを表し；

R^3 が、フェニルであり；

R^4 、 $R^{4'}$ が、互いに独立して、水素、メチルまたはフェニルであり；

R^5 および R^6 が、水素であり；点線が、存在しない、式 I で示される化合物である。

40

【0034】

本発明の別の実施形態は、

R^1 および R^2 が、等しく、フェニルを表し；

R^3 が、フェニルであり；

R^4 、 $R^{4'}$ が、互いに独立して、水素、メチルまたはフェニルであり；

R^5 および R^6 が、水素であり；点線が、存在しない、式 I で示される化合物である。

【0035】

本発明の別の実施形態は、

R^1 および R^2 が、等しく、アルキル、アリール、シクロアルキルまたはヘテロアリールを表し、前記アルキル、アリール、シクロアルキルまたはヘテロアリールが、アルキル、アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、モノ-もしくはジアルキルアミノ、アリ

50

ール、 $-SO_2-R^7$ 、 $-SO_3^-$ 、 $-CO-NR^8R^{8'}$ 、カルボキシ、アルコキシカルボニル、トリアルキルシリル、ジアリールアルキルシリル、ジアルキルアリールシリルまたはトリアリールシリルにより置換されていてもよく；

R^3 が、 C_{1-4} アルキルまたはアリールであり；

R^5 および R^6 が、互いに独立して、水素、 C_{1-4} アルキルまたはフェニルを表し；点線が、存在せず、

R^7 、 R^8 および $R^{8'}$ が、先に定義されたとおりである、式 I e または I f で示される化合物である。

【0036】

本発明の別の実施形態は、

R^1 および R^2 が、等しく、アリールを表し；

R^3 が、tert-ブチルまたはフェニルであり；

R^5 および R^6 が、水素であり；点線が、存在しない、式 I e または I f で示される化合物である。

10

【0037】

本発明の別の実施形態は、

R^1 および R^2 が、等しく、フェニルを表し；

R^3 が、フェニルであり；

R^5 および R^6 が、水素であり；点線が、存在しない、式 I e または I f で示される化合物である。

20

【0038】

本発明の更に別の実施形態は、化合物が、

(S_p, R) - トランス - 2 - (2 - ジフェニルホスフィノ) エチル - 1 - フェニルホスホラン；

(S_p, R) - シス - 2 - (2 - ジフェニルホスフィノ) エチル - 1 - フェニルホスホラン；

(S_p, R, R) - トランス - 2 - (2 - ジフェニルホスフィノ - 2 - メチル) エチル - 1 - フェニルホスホラン；

(S_p, R, S) - トランス - 2 - (2 - ジフェニルホスフィノ - 2 - メチル) エチル - 1 - フェニルホスホラン；

30

(R_p, R, R) - シス - 2 - (2 - ジフェニルホスフィノ - 2 - メチル) エチル - 1 - フェニルホスホラン；

(R_p, R, S) - シス - 2 - (2 - ジフェニルホスフィノ - 2 - メチル) エチル - 1 - フェニルホスホラン；

(S_p, R, R) - トランス - 2 - (2 - ジフェニルホスフィノ - 2 - フェニル) エチル - 1 - フェニルホスホラン；

(S_p, R, S) - トランス - 2 - (2 - ジフェニルホスフィノ - 2 - フェニル) エチル - 1 - フェニルホスホラン；

(R_p, R, R) - シス - 2 - (2 - ジフェニルホスフィノ - 2 - フェニル) エチル - 1 - フェニルホスホラン；または

40

(R_p, R, S) - シス - 2 - (2 - ジフェニルホスフィノ - 2 - フェニル) エチル - 1 - フェニルホスホラン；

である式 I で示される化合物、またはこれらの鏡像異性体である。

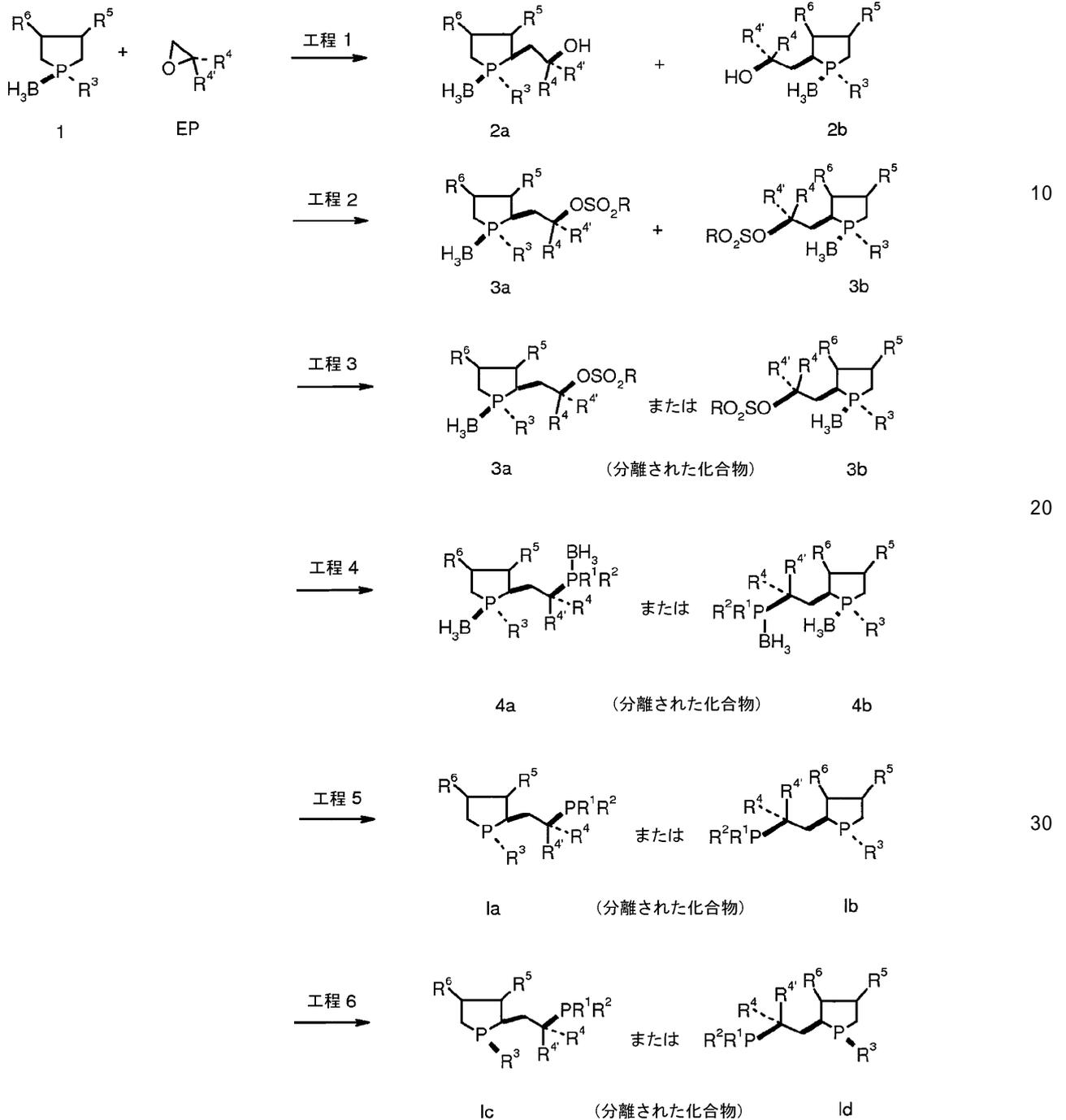
【0039】

式 I で示される配位子は、以下の反応スキームにより製造される。

【0040】

【化 3 6】

スキーム 1



10

20

30

40

【0041】

工程 1

ホスホランボラン錯体：1を、金属化試薬（例えば、アリールもしくはアルキルリチウム試薬、またはリチウムアミド試薬）で金属化し、次に非キラルエポキシド：EP（例えば、エチレンオキシドまたはイソブチレンオキシド）または光学活性エポキシド（例えば、(R)-もしくは(S)-プロピレンオキシド、(R)-もしくは(S)-スチレンオキシド、または同様のエポキシド）と反応させて、trans-2-ヒドロキシエチルホスホランを異性体：2aと2bとの混合物として得る。金属化試薬は、フェニル-、ブチル-、sec-およびtert-ブチルリチウムなど、またはリチウムジイソプロピルアミド、リチウム-2,2,6,6-テトラメチルピペリジドなどであってもよい。金属化は、錯化剤

50

(例えば、N, N, N', N' - テトラメチルエチレンジアミン、スパルテインなど)の存在下で行ってもよい。好ましい例では、sec - ブチルリチウムを、(-) - スパルテインの存在下で金属化試薬として用いる。

【0042】

工程 2

異性体 trans - 2 - ヒドロキシエチルホスホラン：2 a と 2 b との混合物を、文献で周知の一般的手順により（例えば、R = CH₃ の場合、有機溶媒中での無水メシル酸または塩化メシルおよび塩基との反応により）、対応するスルホナート：3 a と 3 b との混合物に変換する。R = アルキル（例えば、メチルまたはエチル）および R = アリール（例えば、p - トリル、p - ニトロフェニル、p - ブロモフェニル）などを有するスルホナートを、この方法で製造する。好ましい例では、無水メシル酸を、ジクロロメタン中、Hunig 塩基の存在下で試薬として用い、スルホナート：3 a と 3 b (R = CH₃) との混合物を得る。

10

【0043】

工程 3

ジアステレオ異性体的に、そして鏡像異性体的に純粋なスルホナート：3 a および 3 b を、結晶化手順または別の分離法（例えば、分取 HPLC）のいずれかにより単離する。その後、化合物：3 a および 3 b のそれぞれを、スキーム 1 に示し以下に記載するとおり、工程 4 ~ 工程 6 で別々に実行する。

20

【0044】

工程 4

スルホナート：3 a および 3 b を、それぞれ別個に、有機溶媒中、塩基（例えば、t - BuOK、t - BuONa、n - BuLi、NaH など）の存在下でホスフィン：R¹R²PH で処理する。ホスフィン：R¹R²PH 中の残基は、式 I に関して先に定義されたとおりである。その後、反応混合物をボラン誘導剤（例えば、ボラン - テトラヒドロフラン錯体、ボラン - N, N - ジエチルアニリン錯体、ボラン - ジメチルスルフィド錯体など）で処理して、所望のジスルフィンをビス - ボラン錯体：4 a および 4 b として得る。好ましい例では、スルホナート：3 a または 3 b (R = CH₃) を、溶媒としてのテトラヒドロフラン中、塩基としての t - BuOK の存在下で、ホスフィン：R¹R²PH と反応させ、次にボラン - テトラヒドロフラン錯体で処理して、ビス（ボラン）錯体：4 a または 4 b を得る。

30

【0045】

工程 5

ビス（ボラン）添加剤：4 a および 4 b を、有機溶媒中、アミン塩基（例えば、1, 4 - ジアザピシクロ [2 . 2 . 2] オクタン（DABCO）、ピロリジン、ジエチルアミンなど）で処理して、または酸（例えば、HBF₄ など）で処理して、脱ホウ素化を実行し、遊離 1, 3 - ジホスフィン：I a および I b を得る。好ましい例では、ビス（ボラン）添加剤：4 a および 4 b をトルエン中、DABCO で処理することにより、ジホスフィン：I a および I b を得る。

40

【0046】

工程 6

trans - 配置ジホスフィン：I a および I b を有機溶媒中、高温で処理することにより、cis - 配置ジホスフィン：I c および I d を得る。

【0047】

好ましい例は、I a または I b をキシレン中で 180 ~ 250 °C、好ましくは 210 °C に加熱する。

【0048】

異性体の分離は、工程 3 でスルホナートの段階で起こることが記載されている。本発明の範囲内では、異性体の分離が、従来の方法（例えば、結晶化、フラッシュクロマトグラフィーまたは分取クロマトグラフィーなど）を用いて合成の別の段階でも起こり得ること

50

を理解すべきである。この方法では、例えば、異性体：2 aおよび2 bを、工程1で記載された反応を実行した後に分離することができ、または異性体：4 aおよび4 bを、工程4で記載された反応を実行した後に分離することができる。これらの例では、工程3に記載された手順を省略できることは明白である。

【0049】

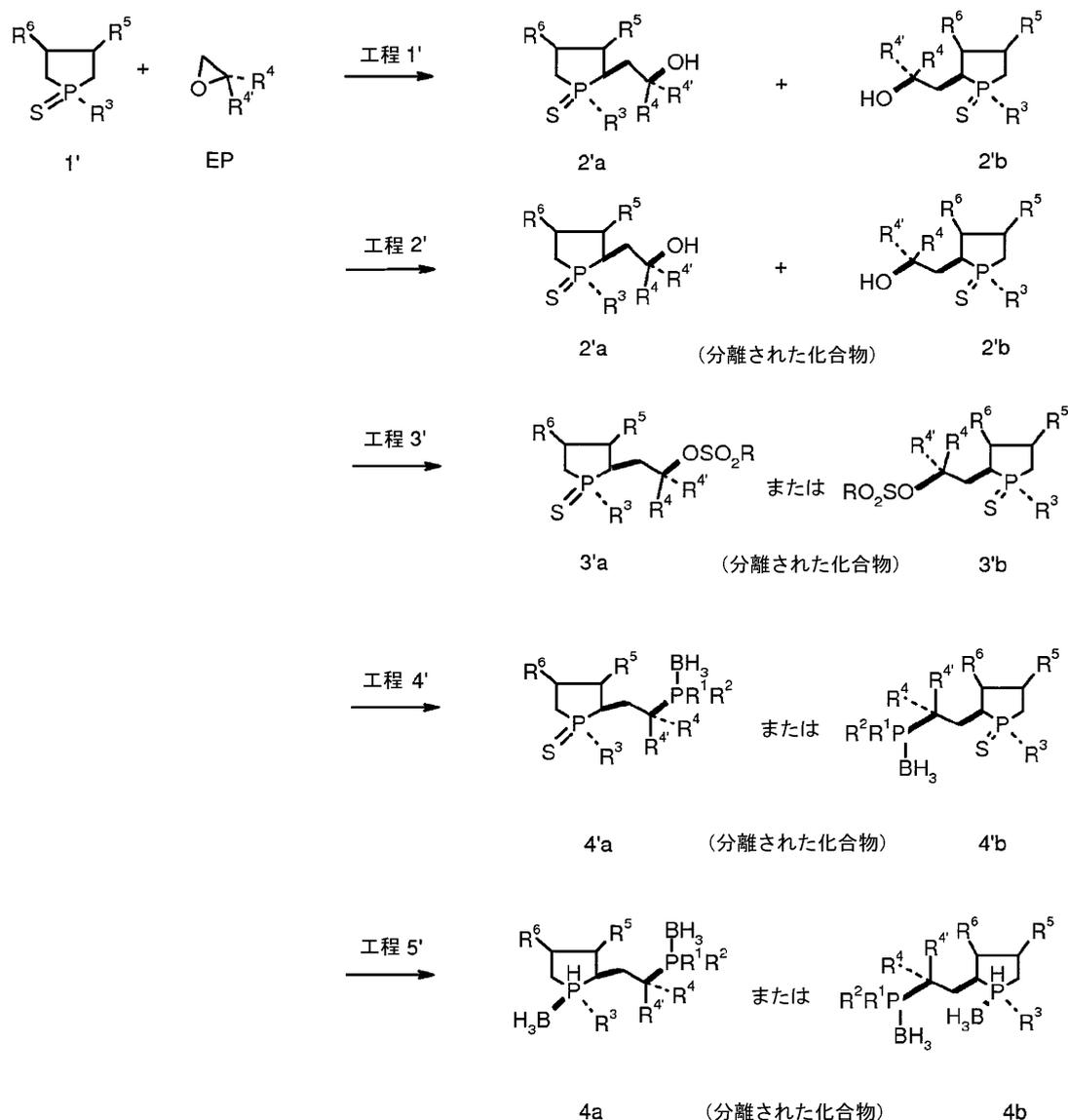
スキーム1に示した合成の変法では、工程1～3を、スキーム1aに示したとおりホスホラン-1-スルフィドから出発する類似の反応系列に置き換えることができる。ホスホラン-1-スルフィド化合物：1'は公知であり、Baccolini, B.; Boga C.; Negri, U. Synlett 2000, 1685により製造することができる。

【0050】

10

【化37】

スキーム1a



20

30

40

【0051】

工程1'

ホスホラン-1-スルフィド：1'を、Tang W.; Zhang, X. Angew. Chem. Int. Ed. 2002, 41, 1612に記載されたとおり、金属化試薬（例えば、アリールもしくはアルキルリチウム試薬、またはリチウムアミド試薬）で金属化し、次に非キラルのエポキシド：EP（例えば、エチレンオキシドまたはイソブチレンオキシド）または光学活性エポキシド（例

50

えば、(R) - もしくは (S) - プロピレンオキシド、(R) - もしくは (S) - スチレンオキシド、または同様のエポキシド) と反応させて、trans - 2 - ヒドロキシエチルホスホランを異性体：2 a と 2 b との混合物として得る。金属化試薬は、フェニル - 、ブチル - 、sec - および tert - ブチルリチウムなど、またはリチウムジイソプロピルアミド、リチウム - 2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジドなどであってもよい。金属化を、錯化剤 (例えば、N, N, N', N' - テトラメチルエチレンジアミン、スパルテインなど) の存在下で行ってもよい。好ましい例では、sec - ブチルリチウムを、(-) - スパルテインの存在下で金属化試薬として用いる。

【0052】

工程 2'

ジアステレオ異性体的に純粋なアルコール：2' a および 2' b を、結晶化手順または別の分離法 (例えば、分取 HPLC) のいずれかにより単離する。その後、化合物：2' a および 2' b のそれぞれを、スキーム 1 a に示し以下に記載するとおり、次の工程により別々に実行する。

【0053】

工程 3'

異性体 trans - 2 - ヒドロキシエチルホスホラン：2' a および 2' b を、それぞれ別個に、文献で周知の一般的手順により (例えば、R = CH₃ の場合、有機溶媒中での無水メシル酸または塩化メシルおよび塩基との反応により)、対応するスルホナート：3' a および 3' b に変換する。R = アルキル (例えば、メチルまたはエチル) および R = アリール (例えば、p - トリル、p - ニトロフェニル、p - プロモフェニル) などを有するスルホナートは、この方法で製造する。好ましい例では、ジエチルエーテル中、トリエチルアミンの存在下で、塩化メシルを試薬として用い、スルホナート：3' a および 3' b (R = CH₃) を得る。この方法で得られたスルホナートを、直接分離するか、または直接分離せずに工程 4' に記載されるホスフィンで処理することができる。

【0054】

工程 4'

スルホナート：3' a および 3' b を、それぞれ別個に、有機溶媒中、塩基 (例えば、t - BuOK、t - BuONa、n - BuLi、NaH など) の存在下、ホスフィン：R¹R²PH で処理する。ホスフィン：R¹R²PH 中の残基は、式 I に関して先に定義されたとおりである。その後、反応混合物をボラン誘導剤 (例えば、ボラン - テトラヒドロフラン錯体、ボラン - N, N - ジエチルアニリン錯体、ボラン - ジメチルスルフィド錯体など) で処理して、所望のボラン錯体：4' a および 4' b を得る。好ましい例では、スルホナート：3' a または 3' b (R = CH₃) を、溶媒混合物としてのジエチルエーテル/テトラヒドロフラン中、塩基としての t - BuLi を用いて予め脱プロトン化したホスフィン：R¹R²PH と反応させ、次にボラン - テトラヒドロフラン錯体で処理して、ボラン錯体：4' a および 4' b を得る。

【0055】

工程 5'

ボラン錯体：4' a および 4' b を、それぞれ別個に、硫黄基を除去するために、有機溶媒中、還元剤 (例えば、LiAlH₄、Na、Li、PBu₃、Si₂Cl₆ など) で処理する。その後、得られたジホスフィン - モンボラン錯体を、先に述べたタイプのボラン誘導剤を用いてビス - ボラン錯体：4 a および 4 b に変換する。好ましい例では、試薬として Si₂Cl₆ を用いて 4' a および 4' b 中の硫黄基を除去し、試薬としてボラン - テトラヒドロフラン錯体を用いてビス - ボラン：4 a および 4 b を形成させる。

【0056】

その後、ビス - ボラン：4 a および 4 b を、それぞれ別個に、スキーム 1 に示されたとおりジホスフィン：I a および I b に変換する。

【0057】

スキーム 1 に示された合成の更なる例では、工程 1 ~ 3 を、スキーム 1' に記載された

10

20

30

40

50

方法と同様に置き換えることができるが、金属化してエポキシドと反応させる化合物：1' は、ホスホラン - 1 - スルフィドではなく、ホスホラン - 1 - オキシドとする。このタイプのホスフィンオキシドの金属化は、US2004/0110975に記載されている。4' a および 4' b に対応する化合物中のホスフィンオキシド基を変換して、スキーム 2、工程 7 の化合物 11 から 12 への変換について下記に記載された条件を用いて、ビス - ボラン：4 a および 4 b を得ることができる。

【0058】

または R⁴ および 4' が水素である式 I で示される化合物を、反応スキーム 2 および 3 により製造することができる。

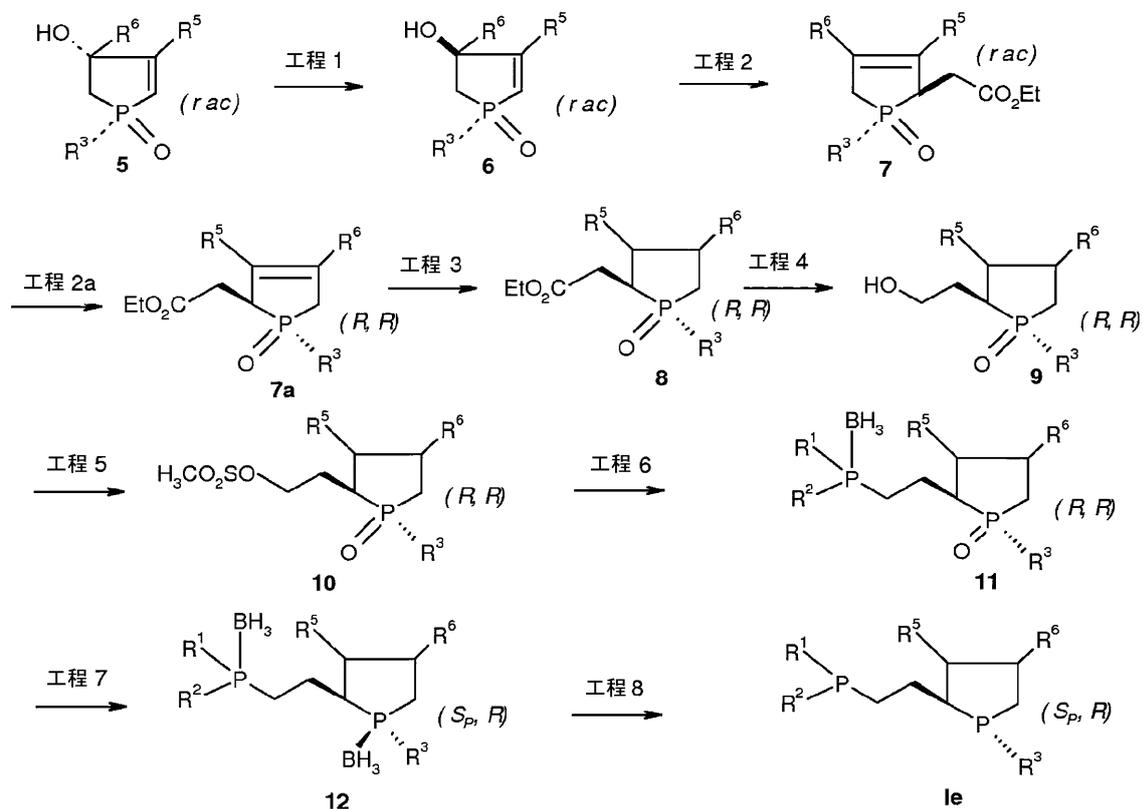
【0059】

スキーム 2 に示された合成を、以下に記載する。出発原料：cis - ヒドロキシ化合物：5 を、Bodalski, R.; Janecki, T.; Glowka, M. Phosphorus and Sulfur 1982, 14, 15 により合成する。

【0060】

【化 38】

スキーム 2



【0061】

工程 1

trans - ヒドロキシ中間体 (6) を、カルピノール中心の Mitsunobu 反転により cis 体から合成する (Mitsunobu, O.; Yamada, M. Bull. Chem. Soc., Jpn., 1967, 40, 2380)。ジイソプロピルアザジカルボキシラート (D I A D) をジエチルアゾジカルボキシラート (D E A D) の代わりに使い、エステル中間体の加水分解の後、化合物：6 を得る。好ましい例では、ジイソプロピルアゾジカルボキシラート (D I A D) を、3, 5 - ジニトロ安息香酸の存在下で使い、中間体：3, 5 - ジニトロベンゾアートを、アルコール (例えば、メタノールまたはエタノール) 中で K₂CO₃ を用いて、化合物：6 に開裂する。

【0062】

工程 2

10

20

30

40

50

ヒドロキシホスホラン：6を基質として用い、6を弱酸（例えば、プロピオン酸）の存在下で過剰のオルト酢酸エチルと共に加熱することを含む転位（Claisen-Johnson）のオルトエステル変法を利用して、化合物：7をラセミ体として合成する（Johnson, W. S; Brooksom, T.J.; Loew, P.; Rich, D. H.; Werthermann, R. A.; Arnold, R. A.; Li, T.; Faulkner, D. J. J. Am. Chem. Soc. 1970, 92, 4463）。

【0063】

工程2a

酵素（例えば、エステラーゼ）を用いたラセミ化合物：7の酵素分解により、光学活性化合物：7aを得る。好ましい例では、rac-7を、ThermoCat Esterase E020(ThermoGen, USA)の存在下、pH7.0で酵素により加水分解して、約50%変換した後で所望のエステル：7aを残留させ、(R,R)鏡像異性体として>99.5%eeで単離する。同時に生成された対応する(S,S)-酸(>99.5%ee)を、当該技術分野で公知の方法を用いて、アルキルエステルに転換することができる。こうして製造されたエステルを用いて、スキーム2に示されかつ(R,R)-シリーズに関して後に記載されるとおり、(S,S)シリーズでの類似の合成(工程3~8)を完了させることができる。

【0064】

工程3

7の5-員環中の二重結合を、水素化触媒（例えば、Pd/C触媒）で水素化して、エステル：8を得る。

【0065】

工程4

エステル：8を、有機溶媒（例えば、THF）中、還元剤（例えば、水素化ホウ素ナトリウムまたは水素化アルミニウムリチウム）で処理することにより、対応するアルコール：9に還元する。好ましい例では、エステル：8を、THF-MeOH中、水素化ホウ素ナトリウムで還元する。

【0066】

工程5

9中のヒドロキシル基を、塩基の存在下で無水メタンスルホン酸で処理して、メシルオキシ基に変換する。好ましい例では、塩基としてのN-エチルジイソプロピルアミンの存在下で反応を実施すれば、純粋なtrans-ジアステレオ異性体：10を得ることができる。

【0067】

工程6

リチウムジフェニルホスフィドにより10中のメシルオキシ基を求核置換し、その後、BH₃の有機溶液（例えば、THF中のBH₃）を添加して、対応するボラン保護添加剤：11を得る。

【0068】

工程7

化合物：11のホスフィンオキシド基をフェニルシランで立体保持的還元（stereoretentive reduction）に供し、得られたホスフィンにBH₃の有機溶液（例えば、THF中の1M BH₃）で処理して、ジアステレオマー的に純粋なジホスフィンジボラン付加物：12を得る。

【0069】

工程8

最後に、ジホスフィンジボラン：12から所望のジホスフィン：Ieへの変換は、ベンゼン中のDABCOを用いることにより、容易にかつ立体選択的に実行することができる（Imamoto, T.; Tsuruta, H.; Wada, Y.; Masuda, H.; Yamaguchi, K. Tetrahedron Lett. 1995, 36, 8271参照）。

【0070】

スキーム3で示される合成では、光学活性の出発原料：2-メチレンホスホラン-1-

10

20

30

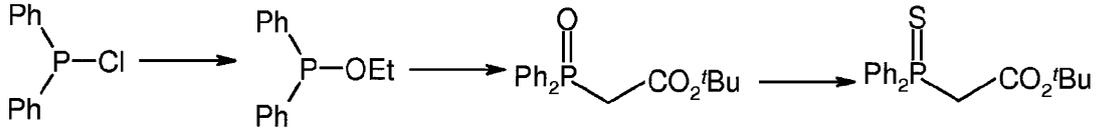
40

50

オキシド (1 3) を、WO2004/050669により製造する。他の出発原料であるホスフィノチオイル酢酸 tert - ブチルエステル (1 4) を、以下のとおり、そして本願の実験部分に記載されたとおり製造する。

【 0 0 7 1 】

【 化 3 9 】



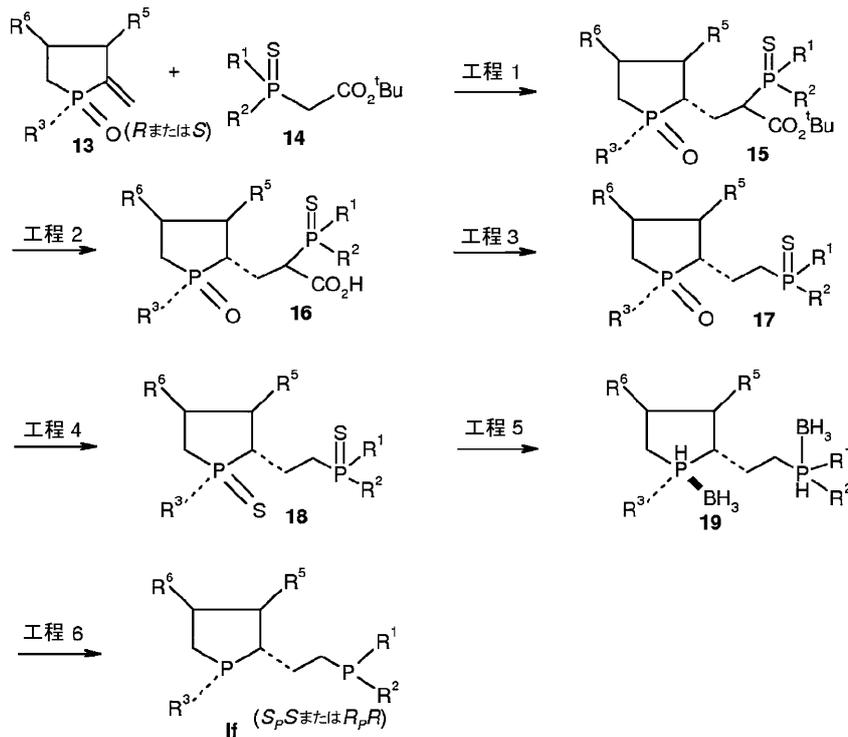
【 0 0 7 2 】

スキーム 3 に示された合成を、以下に記載する。

【 0 0 7 3 】

【 化 4 0 】

スキーム 3



【 0 0 7 4 】

工程 1

2 - メチレンホスホラン - 1 - オキシド : 1 3 およびホスフィノチオイルアセタート : 1 4 を、有機溶媒 (例えば、ベンゼン) に溶解する。得られた混合物を塩基 (例えば、NaH) で処理して、所望の付加物 : 1 5 を得る。

【 0 0 7 5 】

工程 2

付加物 : 1 5 を酸 (例えば、ギ酸) で処理して tert - ブチル基を除去し、酸 : 1 6 を得る。

【 0 0 7 6 】

工程 3

Cu₂O および有機塩基 (例えば、ピリジン) の存在下で酸 : 1 6 を脱炭酸して、モノオキシド - モノスルフィド : 1 7 を得る。

【 0 0 7 7 】

工程 4

10

20

30

40

50

モノオキシド - モノスルフィド：17中のホスフィンオキシド基を、還元剤（例えば、フェニルシラン）により配置を保持しながら還元し、硫黄で処理することにより対応するジホスフィン - ジスルフィド：18に変換する。

【0078】

工程5

ジスルフィド：18をヘキサクロロジシラン（ Si_2Cl_6 ）で配置を保持しながら脱硫して（Zon, G.; DeBuin, K. E.; Naumann, K.; Mislou, K. J. Am. Chem. Soc. 1969, 91, 7023参照）、対応するジホスフィンを得、 BH_3 の有機溶液（例えば、THF中の1M BH_3 ）を用いてインサイチューで対応するジホスフィンジボラン：19に転換する。

10

【0079】

工程6

ジホスフィンジボラン：19から所望のジホスフィン：I fへの変換は、有機溶媒（例えば、トルエン）中でD A B C Oを用いることにより、立体選択的に実行する（Imamoto, T.; Tsuruta, H.; Wada, Y.; Masuda, H.; Yamaguchi, K. Tetrahedron Lett. 1995, 36, 8271参照）。

【0080】

式Iで示される光学活性配位子は、遷移金属族、特にVIII群の遷移金属（例えば、ルテニウム、ロジウム、イリジウム、パラジウムおよびニッケル）と錯体を形成する。これらの錯体は、不斉反応（例えばプロキラルアシル系での水素化およびエナンチオ選択性水素置換）において触媒として用いることができる。好ましくは金属錯体は、水素化では単離された形態で用いられる。またはその錯体を、インサイチューで製造してもよい。

20

【0081】

これらの触媒（即ち遷移金属と式Iで示されるキラルジホスフィン配位子との錯体）は、新規であり、同じく本発明の目的である。

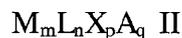
【0082】

前述の遷移金属錯体、特にVIII族の金属との錯体は、例えば、以下に示した式IIおよびIIIで表すことができる。

【0083】

【化41】

30



【0084】

（式中、

Mは、遷移金属を表し、

Lは、式Iで示されるジホスフィン化合物を表すが、

ここで、

Xは、例えば、Cl、BrもしくはIなどの配位性アニオンであり、

m、nおよびpは、それぞれ1であり、

Mが、Rhであれば、qは、0であるか、

40

または

Xは、例えば、アセトキシ、トリフルオロアセトキシもしくはピバロイルオキシなどのアシルオキシであり、

mおよびnは、それぞれ1であり、

pは、2であり、

Mが、Ruであれば、qは、0であるか、

または

Xは、Clであり、

mおよびnは、それぞれ2であり、

pは、4であり、

50

q は、1 であり、
 M が、R u であれば、A は、トリエチルアミンであるか、
 または
 X は、 -メタリル基であり、
 m および n は、それぞれ 1 であり、
 p は、2 であり、
 M が、R u であれば、q は、0 であるか、

または
 X は、例えば、C l、B r もしくは I などの配位性アニオンであり、
 m、n および p は、それぞれ 1 であり、
 M が、I r であれば、q は、0 であるか、

10

または
 X は、C l であり、
 m および n は、それぞれ 1 であり、
 p は、2 であり、
 M が、P d であれば、q は、0 であるか、

または
 X は、C l、B r もしくは I であり、
 m および n は、それぞれ 1 であり、
 p は、2 であり、
 M が、N i であれば、q は、0 である)。

20

【0085】

【化42】



【0086】

(式中、
 M は、遷移金属を表し、
 L は、式 I で示されるジホスフィン化合物を表し、

ここで

30

X は、c o d もしくは n b d などのジエン配位子であり、
 D は、例えば、B F₄、C l O₄、P F₆、S b F₆、C F₃ S O₃、B P h₄、もし
 くは B A R F などの非配位性アニオンであり、
 m、n、p および r は、それぞれ 1 であり、
 M が、R h であれば、q は、0 であるか、

または

X は、例えば、シクロオクテンもしくはエチレンなどのオレフィン配位子であり、
 D は、例えば、B F₄、C l O₄、P F₆、S b F₆、C F₃ S O₃、B P h₄、もし
 くは B A R F などの非配位性アニオンであり、
 m、n および r は、それぞれ 1 であり、
 p は、2 であり、
 M が、R h であれば、q は、0 であるか、

40

または

X は、C l、B r もしくは I であり、
 A は、ベンゼンもしくは p - シメンであり、
 D は、C l、B r もしくは I であり、
 M が、R u であれば、m、n、p、q および r は、それぞれ 1 であるか、

または

D は、例えば、B F₄、C l O₄、P F₆、S b F₆、C F₃ S O₃、B P h₄、もし
 くは B A R F などの非配位性アニオンであり、

50

mおよびnは、それぞれ1であり、
pおよびqは、それぞれ0であり、
Mが、Ruであれば、rは、2であるか、

または

Xは、codもしくはnbdなどのジエン配位子であり、
Dは、例えば、BF₄、ClO₄、PF₆、SbF₆、CF₃SO₃、BPh₄、もしくはBARFなどの非配位性アニオンであり、
m、n、pおよびrは、それぞれ1であり、
Mが、Irであれば、qは、0であるか、

または

Xは、例えば、シクロオクテンもしくはエチレンなどのオレフィン配位子であり、
Dは、例えば、BF₄、ClO₄、PF₆、SbF₆、CF₃SO₃、BPh₄、もしくはBARFなどの非配位性アニオンであり、
m、pおよびrは、それぞれ1であり、
nは、2であり、
Mが、Irであれば、qは、0であるか、

または

Xは、 η^5 -アリル基であり、
Dは、例えば、BF₄、ClO₄、PF₆、SbF₆、CF₃SO₃、BPh₄、もしくはBARFなどの非配位性アニオンであり、
m、n、pおよびrは、それぞれ1であり、
Mが、Pdであれば、qは、0である)。

【0087】

Phは、フェニル基を表し、codは、(Z, Z)-1, 5-シクロオクタジエンを表し、nbdは、ノルボルナジエンを表し、BARFは、テトラキス[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ボラートを表す。

【0088】

η^5 -メタリルおよび η^5 -アリルは、構造：H₂C=C(Me)-CH₂およびH₂C=CH-CH₂のアニオン性配位子を表す。

【0089】

好ましい遷移金属錯体およびそのような錯体を製造する方法を、以下に記載する。

【0090】

ルテニウム錯体は、例えば、文献(B. Heiser, E. A. Broger, Y. Cramer, Tetrahedron: Asymmetry 1991, 2, 51)に記載されたとおり、エーテル(例えば、テトラヒドロフランもしくはジエチルエーテルまたはそれらの混合物など)またはジクロロメタンなどの不活性溶媒中で、Ru前駆体[Ru(cod)(OCOCF₃)₂]₂、[Ru(cod)(OCOCF₃)₂]₂H₂O、[Ru(cod)(OCOCCH₃)₂]または[Ru₂(cod)₂Cl₄(CH₃CN)]と、式Iで示される配位子とを反応させることにより製造することができる。ルテニウム錯体を製造する別の方法は、例えば、J. P. Genet, S. Mallart, C. Pinel, S. Juge, J. A. Laffitte, Tetrahedron: Asymmetry, 1991, 2, 43に記載されたとおり、非極性溶媒(例えば、ヘキサンもしくはトルエンまたはその混合物)中でのルテニウム前駆体[Ru(cod)(メタリル)₂]と式Iで示される配位子との反応を含む。

【0091】

ルテニウム錯体のインサイチューでの製造は、例えば、文献(B. Heiser, E. A. Broger, Y. Cramer, Tetrahedron: Asymmetry 1991, 2, 51)に記載されたとおり、メタノール中、トリフルオロ酢酸の存在下で、ルテニウム前駆体[Ru(cod)(メタリル)₂]を式Iで示される配位子と反応させることにより実施することができる。

【0092】

ルテニウム錯体は、例えば、文献(T. Ikariya, Y. Ishii, H. Kawano, T. Arai, M. S

10

20

30

40

50

aburi, and S. Akutagawa, J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1985, 922) に記載されたとおり、トリエチルアミンの存在下、溶媒としてトルエンを用いて、 $[Ru(cod)Cl_2]_n$ および式 I で示される配位子を還流加熱することにより製造することもできる。更に、ルテニウム錯体は、例えば、文献 (K. Mashima, K. Kusano, T. Ohta, R. Noyori, H. Takaya, J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1989, 1208) に記載された方法により、塩化メチレン/エタノール混合物中で、 $[Ru(p\text{-シメン})I_2]_2$ および式 I で示される配位子を攪拌しながら加熱することにより製造することができる。

【0093】

好ましいルテニウム錯体は、

$Ru(OAc)_2(L)$ 、 $[Ru(OCOCF_3)_2(L)]_2$ 、 $Ru_2Cl_4(L)_2$ 、 NEt_3 、 $[RuCl(\text{ベンゼン})(L)]Cl$ 、 $[RuBr(\text{ベンゼン})(L)]Br$ 、 $[RuI(\text{ベンゼン})(L)]I$ 、 $[RuCl(p\text{-シメン})(L)]Cl$ 、 $[RuBr(p\text{-シメン})(L)]Br$ 、 $[RuI(p\text{-シメン})(L)]I$ 、 $[Ru(L)](BF_4)_2$ 、 $[Ru(L)](ClO_4)_2$ 、 $[Ru(L)](PF_6)_2$ 、 $[Ru(L)](BPh_4)_2$ である。

10

【0094】

ロジウム錯体は、例えば、“Experimental Chemistry, 4th edition” Vol.18, Organometallic Complexes, pp339-344, Ed. Chemical Society of Japan, 1991, Maruzen に記載された方法により、ロジウム前駆体 (例えば、 $[Rh(cod)Cl]_2$ 、 $[Rh(nbd)Cl]_2$ 、 $[Rh(cod)_2]SbF_6$ 、 $[Rh(cod)_2]BF_4$ 、 $[Rh(cod)_2]ClO_4$) を式 I で示される配位子と反応させることにより製造することができる。

20

【0095】

好ましいロジウム錯体は、

$Rh(L)Cl$ 、 $Rh(L)Br$ 、 $Rh(L)I$ 、 $[Rh(cod)(L)]SbF_6$ 、 $[Rh(cod)(L)]BF_4$ 、 $[Rh(cod)(L)]ClO_4$ 、 $[Rh(cod)(L)]PF_6$ 、 $[Rh(cod)(L)]BPh_4$ 、 $[Rh(cod)(L)]BARF$ 、 $[Rh(nbd)(L)]SbF_6$ 、 $[Rh(nbd)(L)]BF_4$ 、 $[Rh(nbd)(L)]ClO_4$ 、 $[Rh(nbd)(L)]PF_6$ 、 $[Rh(nbd)(L)]BPh_4$ である。

30

【0096】

イリジウム錯体は、例えば、文献 (K. Mashima, T. Akutagawa, X. Zhang, H. Takaya, T. Taketomi, H. Kumobayashi, S. Akutagawa, J. Organomet., Chem. 1992, 428, 213) に記載された方法により、式 I で示される配位子を $[Ir(cod)(CH_3CN)_2]BF_4$ または $[Ir(cod)Cl]_2$ と反応させることにより製造することができる。

【0097】

好ましいイリジウム錯体は、 $Ir(L)Cl$ 、 $Ir(L)Br$ 、 $Ir(L)I$ 、 $[Ir(cod)(L)]BF_4$ 、 $[Ir(cod)(L)]ClO_4$ 、 $[Ir(cod)(L)]PF_6$ 、 $[Ir(cod)(L)]BPh_4$ 、 $[Ir(nbd)(L)]BF_4$ 、 $[Ir(nbd)(L)]ClO_4$ 、 $[Ir(nbd)(L)]PF_6$ 、 $[Ir(nbd)(L)]BPh_4$ である。

40

【0098】

パラジウム錯体は、例えば、文献 (Y. Uozumi and T. Hayashi, J. Am., Chem. Soc. 1991, 113, 9887) に記載された方法により、式 I で示される配位子を -アリル パラジウムクロリドと反応させることにより製造することができる。

【0099】

好ましいパラジウム錯体は、

$PdCl_2(L)$ 、 $[Pd(\text{-アリル})(L)]BF_4$ 、 $[Pd(\text{-アリル})(L)]ClO_4$ 、 $[Pd(\text{-アリル})(L)]PF_6$ 、 $[Pd(\text{-アリル})(L)]BP$

50

h₄である。

【0100】

ニッケル錯体は、例えば、“Experimental Chemistry, 4th edition” Vol.18, Organometallic Complexes, pp376, Ed. Chemical Society of Japan, 1991, Maruzenに記載された方法により、式Iで示される配位子および塩化ニッケルをアルコール（例えば、イソプロパノールもしくはエタノールまたはそれらの混合物）に溶解し、その溶液を攪拌しながら加熱することにより製造することができる。

【0101】

ニッケル錯体の好ましい例は、NiCl₂(L)、NiBr₂(L)およびNiI₂(L)である。

10

【0102】

先に記載されたとおり製造された遷移金属錯体は、不斉反応、例えば、不斉水素化反応のための触媒として用いることができる。

【0103】

以下の実施例は、本発明を例示するためのものであり、限定を表すものではない。

【0104】

実験は全て、脱酸素化アルゴンの雰囲気下で実施した。使用前に、溶媒を乾燥させてアルゴン下で蒸留した。金属ジホスフィン錯体は、Schlenk法を用いて製造した。

【0105】

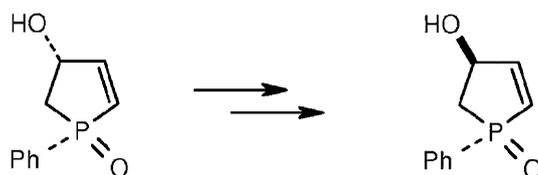
実施例 1

20

rac - トランス - 4 - ヒドロキシ - 1 - フェニル - 2 - ホスホレン 1 - オキシドの調製

【0106】

【化 4 3】



【0107】

30

DIAD (6.2 mL、30.9 mmol) を、ジエチルエーテル (300 mL) 中の TPP (7.87 g、30.9 mmol)、3,5-ジニトロ安息香酸 (6.36 g、30.9 mmol) 及びシス - 4 - ヒドロキシ - 1 - フェニル - 2 - ホスホレン 1 - オキシド (3.96 g、20.4 mmol) の攪拌溶液に 0 で滴下した。得られた混合物を 0 で 1 時間攪拌し、室温に温め、室温で 2 日間攪拌した。その時間の後、白色の沈殿物を濾過し、ジエチルエーテルで洗浄した。洗浄した沈殿物をメタノールに溶解し、K₂CO₃ 0.3 g を得られた懸濁液に加えた。反応混合物を、加水分解が完了するまで室温で攪拌した。溶媒を蒸発し、粗生成物をカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル：メタノール 5：3：1）により精製した。rac - トランス - 4 - ヒドロキシ - 1 - フェニル - 2 - ホスホレン 1 - オキシドの総収量 3.31 g (84%)、白色の結晶、融点 = 115 ~ 116 (

40

【0108】

【表 1】

^1H NMR (500MHz) δ : 2.23-2.34 (ddd, $J= 4.5, J= 15.8, J= 20.3$, 1H), 2.74-2.83 (ddd, $J= 4.1, J= 7.7, J= 15.8$, 1H), 4.85-4.95 (m, 1H), 5.6 (d, $J= 9.4$, 1H), 6.29-6.40 (ddd, $J= 1.6, J= 8.2, J= 22.0$, 1H), 7.11-7.25 (ddd, $J= 2.2, J= 8.2, J= 37.2$, 1H), 7.4-7.6 (m, 5H); ^{13}C NMR (126MHz) δ : 37.25 (d, $J= 66.9$), 71.8 (d, $J= 16.8$), 126.7 (d, $J= 89.0$), 128.8 (d, $J= 12.4$), 130.2 (d, $J= 10.8$), 131.8 (d, $J= 100$), 132.1 (d, $J= 2.8$), 155.6 (d, $J= 18.5$); ^{31}P NMR (202MHz) δ : 55.4; MS HR (EI): $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{O}_2\text{P}$ の計算値: 194.04967 実測値, 194.05024; 元素分析 $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{O}_2\text{P}$ の計算値 C 61.91, H 5.71, 実測値 C 62.09, H 5.65.

10

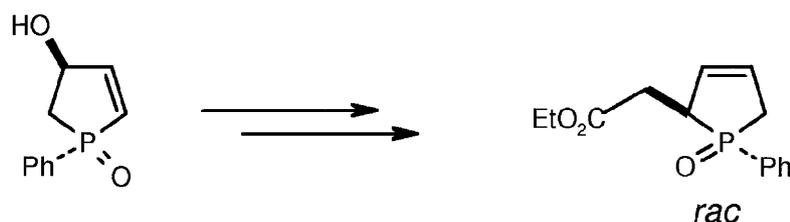
【 0 1 0 9 】

実施例 2

rac - トランス - 2 - エトキシカルボニルメチル - 1 - フェニル - 3 - ホスホレン 1 - オキシドの合成

【 0 1 1 0 】

【化 4 4】



20

【 0 1 1 1 】

rac - トランス - 4 - ヒドロキシ - 1 - フェニル - 2 - ホスホレン 1 - オキシド (3 . 8 g、19 . 6 mmol) をトルエン中でオルト酢酸トリエチル (40 mL、222 mmol) 及びプロピオン酸 (0 . 26 mL) を用いて還流した。5日後、溶液を蒸発し、残留物をフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル : メタノール 5 : 3 : 0 . 5) により精製した。rac - トランス - 2 - エトキシカルボニルメチル - 1 - フェニル - 3 - ホスホレン 1 - オキシドの収量 4 . 43 g (85%)、黄色の油状物 :

30

【 0 1 1 2 】

【表 2】

 ^1H NMR

(500MHz) δ : 1.2 (t, $J= 7.1$, 3H), 2.55-2.65 (ddd, $J= 17.2, J= 13.7, J= 8.2$, 1H), 2.7-2.9 (m, 2H), 2.90-3.0 (ddd, $J= 17.2, J= 9.6, J= 7.1$, 1H), 3.1-3.2 (m, 1H), 4.0-4.2 (m, 2H), 5.95-6.1 (m, 2H), 7.4-7.8 (m, 5H); ^{13}C NMR (126MHz) δ : 14.1, 33.1, 33.85 (d, $J= 66.6$), 39.5 (d, $J= 68.5$), 60.8, 127.25 (d, $J= 10.2$), 128.65 (d, $J= 11.7$), 129.75 (d, $J= 9.6$), 131.95 (d, 2.9), 132.65 (d, $J= 13.8$), 133.5 (d, $J= 92.8$), 171.78 (d, $J= 10.2$); ^{31}P NMR (202MHz) δ : 55.25. MS HR (ES): $m/z =$ 計算値 287.0808 ($\text{M}+\text{Na}^+$, $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{O}_3\text{NaP}$), 実測値 287.0812 ($\text{M}+\text{Na}^+$, $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{O}_3\text{NaP}$).

40

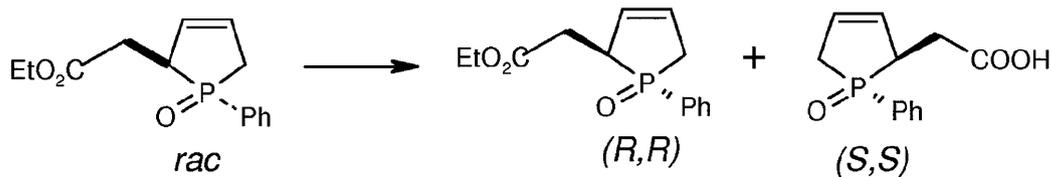
【 0 1 1 3 】

実施例 2 a

rac - トランス - 2 - エトキシカルボニルメチル - 1 - フェニル - 3 - ホスホレン 1 - オキシドの酵素的分割

【 0 1 1 4 】

【化45】



【0115】

rac-トランス-2-エトキシカルボニルメチル-1-フェニル-3-ホスホレン1-オキシド(98%) 21.00g(77.88mmol)を、激しく攪拌して、0.1M塩化ナトリウム6.75L、4mMリン酸ナトリウムpH7.0に乳化した。ThermoCat Esterase E020(ThermoGen; Chicago, USA)260mgを加え、激しく攪拌しながら、水酸化ナトリウム溶液1.0Mを制御して添加(pHスタット)し、pHを一定に保持した。ほぼ50%の変換の後(21時間)、反応混合物をジクロロメタン3×8Lで抽出し、合わせた有機相を乾燥し(硫酸ナトリウム)、蒸発して、97%eeの保持されたエステルを得た。水相をpH1.9に酸性化し(濃塩酸)、酢酸エチル4×6Lで抽出した。合わせた有機相を乾燥し(硫酸ナトリウム)、蒸発し、残留物を高真空下で乾燥して、(S,S)-トランス-2-エトキシカルボニルメチル-1-フェニル-3-ホスホレン1-オキシド8.85g(48.1%)を白色の固体として得た：分析：MS：235.1(M-H)；99.4%(HPLC；226nm)；99.7%ee(メチル化；BGB-172上のGC；30m×0.25mm；H₂150kPa；2 /分で130-240；注入220；検出240)。

【0116】

保持された(R,R)-エステルを、上記手順と同様にして、>99.5%eeを達成するまで、更なる加水分解に付した。高真空下で乾燥した後、エチル(R,R)-トランス-2-エトキシカルボニルメチル-1-フェニル-3-ホスホレン1-オキシド10.62g(51.6%)を黄褐色を帯びた油状物として得た：分析：EI-MS：265.1(48%)，264.1(88%)，235.1(36%)，219.1(100%)；97.5%(HPLC；226nm)；>99.8%ee(上記参照)。(S,S)-酸の絶対配置をX線測定で決定した。

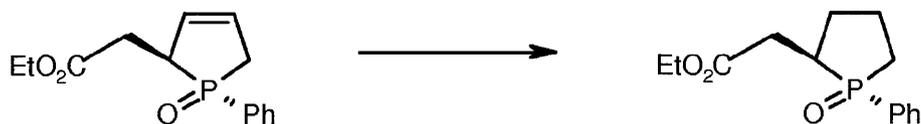
【0117】

実施例3

(R,R)-トランス-2-エトキシカルボニルメチル-1-フェニル-3-ホスホレン1-オキシドの水素化

【0118】

【化46】



【0119】

(R,R)-トランス-2-エトキシカルボニルメチル-1-フェニル-3-ホスホレン1-オキシド(17mmol)4.5gをメタノール100mLに溶解し、混合物をParr瓶に注いだ。アルゴンを10分間Parr瓶に通し、Pd/C0.15gを注意深く加えた。Parr瓶をParr装置に取り付け、4気圧の水素圧力を加え、続いて反応混合物を一晩振とうした。その後、混合物をセライトを通して濾過し、濃縮し、残留物をフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル：メタノール5：3：1)により精製した。(R,R)-トランス-2-エトキシカルボニルメチル-1-フェニルホスホレン1-オキシドの総収量4.28g(95%)、黄色の油状物：

【0120】

10

20

30

40

【表 3】

¹H NMR

(500MHz) δ: 1.1 (t, *J* = 7.1, 3H), 1.7-1.85 (m, 2H), 1.95-2.15 (m, 1H), 2.15-2.4 (m, 4H), 2.49-2.59 (ddd, *J* = 8.3, 13.1, 17.0, 1H), 2.78-2.86 (ddd, *J* = 6.4, *J* = 8.8, *J* = 17.0, 1H), 3.95-4.1 (m, 2H), 7.44-7.54 (m, 3H), 7.68-7.75 (m, 2H); ¹³C NMR (126MHz) δ: 14.0, 23.3 (d, *J* = 6.0), 30.0 (d, *J* = 67.0), 31.6 (d, *J* = 10.1), 32.5 (d, *J* = 1.2), 36.2 (d, *J* = 69.1), 60.6, 128.6 (d, *J* = 11.7), 129.9 (d, *J* = 9.6), 131.7 (d, *J* = 2.9), 133.6 (d, *J* = 90.3), 172.1 (d, *J* = 11.1); ³¹P NMR (202MHz) δ: 57.27; MS HR (ES): *m/z* = 計算値 289.0964 (M+Na⁺, C₁₄H₁₉O₃NaP), 実測値 289.0980 (M+Na⁺, C₁₄H₁₉O₃NaP); [α]_D = + 18.75 (*c* 1.10, CHCl₃).

10

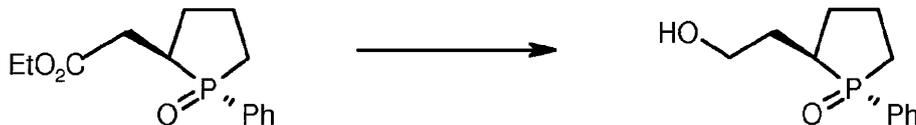
【 0 1 2 1 】

実施例 4

(R , R) - トランス - 2 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 - フェニルホスホラン 1 - オキシドの調製

【 0 1 2 2 】

【化 4 7】



20

【 0 1 2 3 】

メタノール (1 4 mL) を、 T H F (1 0 mL) 中の (R , R) - トランス - 2 - エトキシカルボニルメチル - 1 - フェニルホスホラン 1 - オキシド (4 . 8 g 、 1 8 . 1 mmol) 及び N a B H ₄ (1 . 4 1 g 、 3 6 . 2 mmol) の還流混合物に 1 時間かけて加えた。 M e O H を加えた後、反応混合物を 1 時間還流した。この時間の後、溶媒を蒸発し、残留物をフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル : メタノール 5 : 3 : 1) により精製した。(R , R) - トランス - 2 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 - フェニルホスホラン 1 - オキシドの総収量 3 . 9 7 g (9 8 %)、白色の結晶、融点 = 1 2 6 ~ 1 2 6 . 5 (酢酸エチル / ヘキサン / メタノール) :

30

【 0 1 2 4 】

【表 4】

¹H NMR

(500MHz) δ: 1.72-1.97 (m, 3H), 2.01-2.33 (m, 6H), 3.31-3.36 (dd, *J* = 5.35, *J* = 5.70, 1H), 3.54-3.36 (m, 1H), 3.68-3.77 (m, 1H), 7.48-7.52 (m, 3H), 7.71-7.76 (m, 2H); ¹³C NMR (126MHz) δ: 23.35 (d, *J* = 6.1), 29.7 (d, *J* = 66.85), 31.15 (d, *J* = 2.6), 31.6 (d, *J* = 10.7), 38.7 (d, *J* = 67.7), 60.55 (d, *J* = 4.9), 128.5 (d, *J* = 11.5), 129.8 (d, *J* = 9.5), 131.6 (d, *J* = 2.9), 133.7 (d, *J* = 88.85); ³¹P NMR (202MHz) δ: 60.8; MS HR (LSIMS(+)): *m/z* = 計算値 225.10444 (M+H⁺, C₁₂H₁₈O₂P), 実測値 225.10502 (M+H⁺, C₁₂H₁₈O₂P); C₁₂H₁₇O₂P の元素分析 計算値 C 64.32, H 7.65, 実測値 C 63.93, H 7.20; [α]_D = + 29.11 (*c* 1.07, CHCl₃).

40

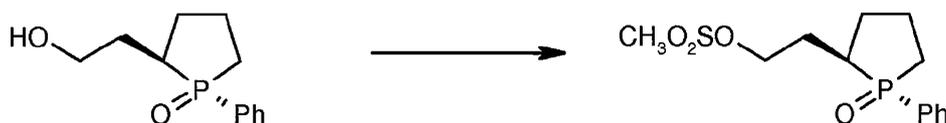
【 0 1 2 5 】

実施例 5

(R , R) - トランス - 2 - (2 - メチルスルホニルオキシエチル) - 1 - フェニルホスホラン 1 - オキシドの調製

【 0 1 2 6 】

【化 4 8】



【 0 1 2 7】

(R, R) - トランス - 2 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 - フェニルホスホラン 1 - オキシド 1.52 g (6.79 mmol) を、乾燥 CH₂Cl₂ 50 mL に溶解し、0 に冷却した。次に、N - エチルジイソプロピルアミン 10.6 mL 及びメタンスルホン酸無水物 1.78 g (10.2 mmol) を加えた。反応混合物を 0 で 1 時間攪拌し、室温に温め、室温で一晩攪拌した。溶媒を蒸発し、残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (イソプロパノール : ヘキサン 1 : 1) により精製した。 (R , R) - トランス - 2 - (2 - メチルスルホニルオキシエチル) - 1 - フェニルホスホラン 1 - オキシド の総収量 1.91 g (93%)、黄色の油状物 :

10

【 0 1 2 8】

【表 5】

¹H NMR (500MHz)

δ: 1.69-1.94 (m, 2H), 2.0-2.17 (m, 3H), 2.2-2.36 (m, 4H), 2.7 (s, 3H), 4.17-4.24 (ddd, J=5.1, J=7.5, J=10.1, 1H), 4.26-4.33 (dt, J=5.7, J=10.1, 2H), 7.45-7.57 (m, 3H), 7.69-7.77 (m, 2H); ¹³C NMR (126MHz) δ: 23.6 (d, J=5.65), 27.7, 30.2 (d, J=66.7), 31.6 (d, J=10.0), 36.8, 68.7 (d, J=7.15), 128.9 (d, J=11.5), 129.9 (d, J=9.6), 132.0 (d, J=2.6); ³¹P NMR (202MHz) δ: 57.62; MS HR (ES): m/z = 計算値 325.0634 (M+Na⁺, C₁₃H₁₉O₄NaPS), 実測値 325.0650 (M+Na⁺, C₁₃H₁₉O₄NaPS); [α]_D = -5.28 (c 0.63, CHCl₃).

20

【 0 1 2 9】

実施例 6

(R , R) - トランス - 2 - [(2 - ジフェニルホスフィノボラン) エチル] - 1 - フェニルホスホラン 1 - オキシド の調製

30

【 0 1 3 0】

【化 4 9】



【 0 1 3 1】

Ph₂PH 1.68 mL (9.76 mmol) を乾燥 THF 20 mL に溶解し、-78 に冷却し、n - BuLi 7.3 mL (9.12 mmol) を加えた。得られた濃赤色の混合物に、1.5 mL 中の (R , R) - トランス - 2 - (2 - メチルスルホニルオキシエチル) - 1 - フェニルホスホラン 1 - オキシド 2.12 g (7.0 mmol) の溶液を加えた。反応混合物を -78 で 1 時間攪拌し、室温に温め、室温で 2 時間攪拌した。この時間の後、THF (1 M) 中のボラン 1.4 mL を加え、この混合物を一晩攪拌した。溶媒を蒸発し、残留物をフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル : メタノール 5 : 3 : 0.5) により精製した。 (R , R) - トランス - 2 - [(2 - ジフェニルホスフィノボラン) エチル] - 1 - フェニルホスホラン 1 - オキシド の収量 3.87 g (80%)、無色の油状物 :

40

【 0 1 3 2】

50

【表 6】

¹H NMR

(500MHz) δ: 0.5-1.4 (b, 3H), 1.63-1.81 (m, 2H), 1.86-2.26 (m, 8H), 2.51-2.63 (m, 1H), 7.13-7.19 (m, 1H), 7.22-7.59 (m, 10H), 7.66-7.79 (m, 4H); ¹³C NMR (126MHz) δ: 22. (d, *J*= 2.1), 23.3 (d, *J*= 6.0), 24.1 (dd, *J*= 5.2, *J*= 37.0), 30.3 (d, *J*= 66.3), 31.7 (d, *J*= 10.65), 41.45 (dd, *J*= 12.1, *J*= 68.0), 128.6-129.0 (m), 129.7 (d, *J*= 55.5), 129.8 (d, 9.6), 129.8 (d, *J*= 2.5), 131.2 (d, *J*= 2.8), 131.9 (d, *J*= 9.05), 132.4 (d, *J*= 9.2), 134.3 (d, *J*= 87.7); ³¹P NMR (162MHz) δ: 16.05 (b), 57.2; MS HR (ES): *m/z* = 計算値 429.1679 (M+Na⁺, C₂₄H₂₉BONaP₂), 実測値 429.1679 (M+Na⁺, C₂₄H₂₉BONaP₂); [α]_D = + 64.99 (c 1.075, CHCl₃).

10

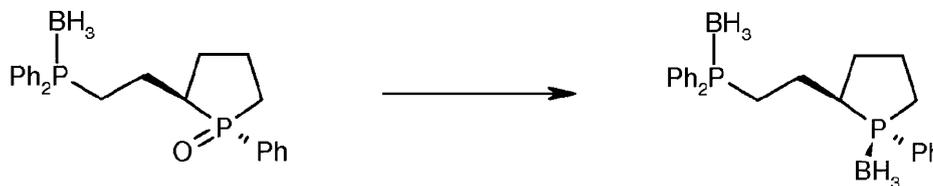
【 0 1 3 3 】

実施例 7

(S_P, R) - トランス - 2 - (2 - ジフェニルホスフィノエチル) - 1 - フェニルホスホラン P, P - ジボランの合成

【 0 1 3 4 】

【化 5 0】



20

【 0 1 3 5 】

(R, R) - トランス - 2 - [(2 - ジフェニルホスフィノボラン) エチル] - 1 - フェニル - ホスホラン 1 - オキシド 2 . 17 g (5 . 35 mmol) をトルエン 8 mL に溶解し、PhSiH₃ 3 . 8 mL (26 . 7 mmol) を加えた。反応混合物を 45 で 2 日間加熱した。次に、THF (1 M) 中のボラン 10 mL を加え、この混合物を一晩撹拌した。溶媒を蒸発し、残留物をフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル 2 : 1) により精製した。(S_P, R) - トランス - 2 - (2 - ジフェニルホスフィノエチル) - 1 - フェニルホスホラン P, P - ジボランの総収量 1 . 62 g (75 %)、白色の結晶、融点 = 114 ~ 114 . 5 (酢酸エチル / ヘキサン) :

30

【 0 1 3 6 】

【表 7】

¹H NMR (500MHz) δ: 0.3-1.4 (bt, 6H, 2xBH₃), 1.51-1.63 (m, 1H), 1.78-2.30 (m, 8H), 2.35-2.47 (m, 1H), 2.55-2.67 (m, 1H), 7.33-7.38 (m, 2H), 7.40-7.57 (m, 9H), 7.69-7.78 (m, 4H); ¹³C NMR (126MHz) δ: 23.8 (d, *J*= 5.5), 24.9 (dd, *J*= 4.8, *J*= 36.9), 26.0, 27.5 (d, *J*= 39.1), 34.4 (d, *J*= 6.9), 42.4 (dd, *J*= 12.6, *J*= 33.6), 128.7 (d, *J*= 54.8), 128.7 (d, *J*= 10.0), 128.8 (d, *J*= 11.1), 129.0 (d, *J*= 9.6), 129.9 (d, *J*= 55.55), 131.0 (d, *J*= 2.4), 131.3 (d, *J*= 2.5), 131.4 (d, *J*= 2.4), 131.6 (d, *J*= 8.9), 131.8 (d, *J*= 9.0), 132.7 (d, *J*= 9.2); ³¹P NMR (202MHz) δ: 17.6 (b), 32.9 (b); MS HR (ES): *m/z* = 計算値 427.2058 (M+Na⁺, C₂₄H₃₂B₂NaP₂), 実測値 427.2084 (M+Na⁺, C₂₄H₃₂B₂NaP₂); 元素分析 C₂₄H₃₂P₂B₂ の計算値 C 71.35, H 7.98, 実測値 C 71.20, H 7.28; [α]_D = + 71.09 (c 0.73, CHCl₃).

40

【 0 1 3 7 】

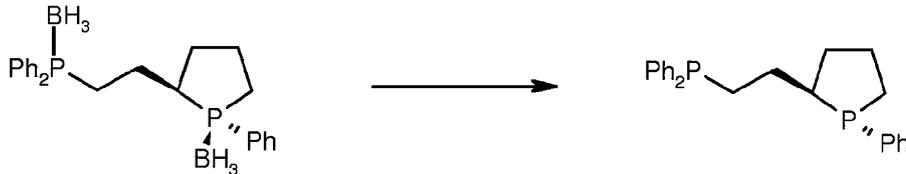
50

実施例 8

(S_P, R) - トランス' - 2 - (2 - ジフェニルホスフィノ) エチル - 1 - フェニルホスホラン { (S_P, R) - トランス - PEP } の調製

【 0 1 3 8 】

【 化 5 1 】



10

【 0 1 3 9 】

(S_P, R) - トランス - 2 - (2 - ジフェニルホスフィノ) エチル - 1 - フェニルホスホラン P, P - ジボラン 190 mg をベンゼン 6 mL に溶解し、DABCO 323 mg を加えた。混合物を室温で一晩攪拌した。溶媒を蒸発し、残留物を Al₂O₃ 上のフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル 20 : 1) により精製して、(S_P, R) - トランス - 2 - (2 - ジフェニルホスフィノ) エチル - 1 - フェニルホスホラン 141 mg (80%) を得た。無色の油状物 :

【 0 1 4 0 】

【 表 8 】

20

¹H NMR (500MHz) δ: 1.0-1.1 (m, 1H), 1.42-1.9 (m, 8H), 2.11-2.21 (m, 1H), 2.23-2.33 (m, 1H), 2.37-2.47 (m, 1H), 7.0-7.12 (m, 9H), 7.32-7.39 (m, 2H), 7.46-7.55 (m, 4H);
¹³C NMR (126MHz) δ: 26.65 (d, J= 13.35), 27.9 (d, J= 3.4), 28.7 (t, J= 13.2), 31.8 (dd, J = 17.15, J= 29.8), 35.3, 46.2 (t, J= 12.6), 127.6-128.4 (m), 128.5 (d, J= 5.3), 128.6 (d, J= 1.6), 128.7 (d, J= 1.3), 128.72 (d, J= 1.1), 131.1 (d, J= 16.1), 133.1 (d, J= 3.8), 133.2 (d, J = 3.65), 139.5 (d, J= 14.6), 139.9 (d, J= 14.6), 142.9 (d, J= 24.4); ³¹P NMR (162MHz) δ: -16.16, -4.66; MSHR (ES): m/z = 計算値 377.1583 (M+H⁺, C₂₄H₂₇P₂), 実測値 377.1565 (M+H⁺, C₂₄H₂₇P₂).

30

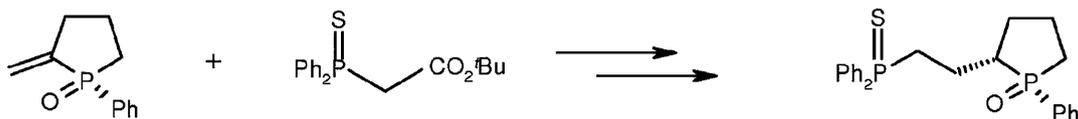
【 0 1 4 1 】

実施例 9

(S_P, R) - シス - 2 - [(2 - ジフェニルチオホスフィノイル) エチル] - 1 - フェニルホスホラン 1 - オキシドの調製

【 0 1 4 2 】

【 化 5 2 】



40

【 0 1 4 3 】

(R) - 2 - メチレン - 1 - フェニルホスホラン 1 - オキシド 1 g (5.2 mmol) 及び (ジフェニルホスフィノチオイル) - 酢酸 tert - ブチルエステル 2 g (6.24 mmol) をベンゼン 16 mL に溶解した。混合物を 0 に冷却し、NaH 156 mg (7.72 mmol) を加えた。混合物を 0 で 30 分間攪拌し、室温に温め、室温で 24 時間攪拌した。その時間の後、溶媒を蒸発し、残留物をフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル : メタノール 5 : 3 : 1) により精製した。得られたジアステレオ異性体の混合物をギ酸 20 mL に溶解し、室温で一晩攪拌した。次に、ギ酸を蒸発し、残留物をピリジン 15 mL に溶解し、Cu₂O 104 mg を加えた。得られた混合物を 12 時間還流した。その

50

時間の後、溶液を蒸発し、残留物をフラッシュクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル：メタノール 5：3：1）により精製した。(R_p, S) - シス - 2 - [(2 - ジフェニルチオホスフィノイル)エチル] - 1 - フェニルホスホラン 1 - オキシドの総収量 0.96 g (4.2%)、白色の結晶、融点 = 173 ~ 173.5 (酢酸エチル / ヘキサン / メタノール) :

【0144】

【表9】

¹H NMR (500MHz) δ: 1.2-1.35 (m, 1H), 1.41-1.54 (m, 1H), 1.9-2.14 (m, 4H), 2.15-2.35 (m, 5H), 2.42-2.54 (m, 1H), 7.24-7.3 (m, 2H), 7.34-7.52 (m, 8H), 7.56-7.762 (m, 1H), 7.62-7.73 (m, 4H); ¹³C NMR (126MHz) δ: 21.4, 22.1 (d, J= 5.0), 28.4 (d, J= 67.2), 30.9 (dd, J= 4.3, J= 56.15), 32.2 (d, J= 13.1), 44.1 (dd, J= 17.1, J= 66.2), 128.2 (d, J= 12.2), 128.3 (d, J= 12.3), 128.4 (d, J= 11.1), 130.3 (d, J= 10.2), 130.5-130.6 (m), 130.7 (d, J= 21.6), 130.9 (d, J= 2.9), 131.1 (d, J= 2.9), 131.35 (d, J= 27.4), 131.7 (d, J= 2.8), 132.75 (d, J= 81.1); ³¹P NMR (202MHz) δ: 42.4, 61.2; MSHR (ES): m/z = 計算値 447.1072 (M+Na⁺, C₂₄H₂₆ONaP₂S), 実測値 447.1052 (M+Na⁺, C₂₄H₂₆ONaP₂S); 元素分析 C₂₄H₂₄P₂OS の計算値 C 67.99, H 6.18, S 7.55, 実測値 C 67.87, H 6.31, S 7.85; [α]_D = + 66.30 (c 0.745, CHCl₃).

10

20

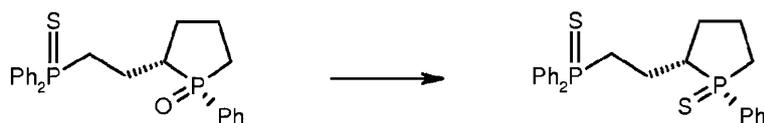
【0145】

実施例 10

(R_p, S) - シス - 2 - (2 - ジフェニルホスフィノエチル) - 1 - フェニルホスホラン P, P - ジスルフィドの調製

【0146】

【化53】



30

【0147】

(R_p, S) - シス - 2 - (2 - ジフェニルホスフィノエチル)スルフィド - 1 - フェニル - ホスホラン 1 - オキシド 2.8 g (6.6 mmol) をトルエン 8 mL に溶解し、PhSiH₃ 5.0 mL (35.1 mmol) を加えた。反応混合物を 45 で 2 日間加熱した。次に、溶媒を蒸発し、残留物をベンゼン 5 mL に溶解し、S₈ 1 g を加えた。この混合物を室温で一晩攪拌した。溶媒を蒸発し、残留物をフラッシュクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル 2：1）により精製した。(R_p, S) - シス - 2 - (2 - ジフェニルホスフィノエチル) - 1 - フェニルホスホラン P, P - ジスルフィドの収量 2.45 g (84%)、白色の結晶、融点 = 139 ~ 140 (酢酸エチル / ヘキサン) :

【0148】

40

【表 10】

^1H NMR (500MHz) δ : 1.24-1.38 (m, 1H), 1.54-1.66 (m, 1H), 1.89-2.07 (m, 1H), 2.08-2.49 (m, 6H), 2.5-2.7 (m, 2H), 7.30-7.35 (m, 2H), 7.4-7.51 (m, 8H), 7.54-7.6 (m, 1H), 7.66-7.74 (m, 2H), 7.82-7.9 (m, 2H); ^{13}C NMR (126MHz) δ : 22.3, 23.7 (d, $J = 3.5$), 30.95 (dd, $J = 4.2, J = 55.9$), 34.4 (d, $J = 10.1$), 35.3 (d, $J = 54.1$), 51.0 (dd, $J = 16.5, J = 51.9$), 128.5-128.7 (m), 130.1 (d, $J = 66.2$), 130.8 (d, $J = 10.2$), 130.9 (d, $J = 10.2$), 131.2 (d, $J = 2.9$), 131.4 (d, $J = 2.9$), 131.8 (d, $J = 9.6$), 131.9 (d, $J = 9.8$), 133.2 (d, $J = 81.2$); ^{31}P NMR (162MHz) δ : 43.7, 60.7; MS HR (ES): m/z = 計算値 441.1024 ($\text{M}+\text{H}^+$, $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{P}_2\text{S}_2$), 実測値 441.1046 ($\text{M}+\text{H}^+$, $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{P}_2\text{S}_2$); 元素分析 $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{P}_2\text{S}_2$ の計算値 C 65.51, H 5.95, S 14.54, 実測値 C 65.18, H 5.77, S 14.86; $[\alpha]_{\text{D}} = +46.50$ (c 0.97, CHCl_3).

10

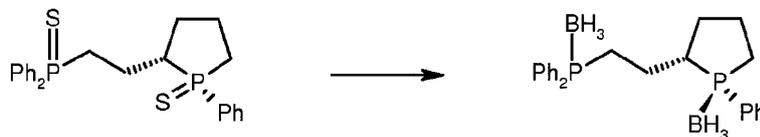
【0149】

実施例 11

($\text{S}_{\text{P}}, \text{S}$) - シス - 2 - (2 - ジフェニルホスフィノエチル) - 1 - フェニルホスホラン P, P - ジボランの調製

【0150】

【化 54】



20

【0151】

($\text{R}_{\text{P}}, \text{S}$) - シス - 2 - (2 - ジフェニルホスフィノエチル) - 1 - フェニルホスホラン P, P - ジスルフィド 2.24 g (5.09 mmol) をトルエン 35 mL に溶解し、 Si_2Cl_6 7 mL (40.7 mmol) を加えた。反応混合物を 60 で 4 時間加熱した。その時間の後、溶液を室温に冷却し、30% NaOH 水溶液 40 mL をゆっくりと氷水浴中の反応混合物に加えた。次に、得られた混合物を、室温で、水層が清澄となるまで撹拌した。2 相を分離した。水相をトルエン (2 x 30 mL) で 2 回洗浄した。合わせたトルエン層を MgSO_4 で乾燥し、濃縮した。残留物をベンゼン 10 mL に再溶解し、THF (1 M) 中のボラン 15 mL を加え、この混合物を一晩撹拌した。溶媒を蒸発し、残留物をフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル 2 : 1) により精製した。($\text{S}_{\text{P}}, \text{S}$) - シス - 2 - (2 - ジフェニルホスフィノエチル) - 1 - フェニルホスホラン P, P - ジボラン の収量 1.98 g (88.8%)、白色の結晶、融点 = 123 ~ 124 (酢酸エチル / ヘキサン) :

30

【0152】

【表 1 1】

^1H NMR (500MHz) δ : 0.3-1.13 (bt, 6H, $2\times\text{BH}_3$), 1.15-1.29 (m, 1H), 1.49-1.6 (m, 1H), 1.63-1.86 (m, 2H), 2.01-2.32 (m, 7H), 7.22-7.29 (m, 4H), 7.34-7.45 (m, 6H), 7.46-7.54 (m, 3H), 7.63-7.68 (m, 2H); ^{13}C NMR (126MHz) δ : 23.3, 24.7 (dd, $J=3.7, J=39.6$), 24.9, 26.5 (d, $J=37.1$), 35.0, 42.7 (dd, $J=14.9, J=34.6$), 127.1 (d, $J=43.0$), 128.4 (d, $J=61.9$), 128.7 (d, $J=8.3$), 128.8 (d, $J=8.4$), 128.9 (d, $J=9.6$), 129.5 (d, $J=55.6$), 130.9 (d, $J=2.3$), 131.1 (d, $J=2.3$), 131.52 (d, $J=2.9$), 131.8 (d, $J=9.2$), 131.9 (d, $J=9.3$), 133.05 (d, $J=8.7$); ^{31}P NMR (202MHz) δ : 17.1 (b), 31.2 (b); MS HR (ES): $m/z =$ 計算値 427.2058 ($\text{M}+\text{Na}^+$, $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{B}_2\text{NaP}_2$), 実測値 427.2054 ($\text{M}+\text{Na}^+$, $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{B}_2\text{NaP}_2$); 元素分析 $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{B}_2\text{NaP}_2$ の計算値 C 71.35, H 7.98, 実測値 C 71.31, H 8.32; $[\alpha]_{\text{D}} = +86.60$ (c 0.885, CHCl_3).

10

【0153】

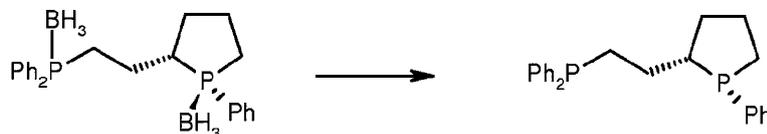
実施例 1 2

(S_{P} , S) - シス - 2 - (2 - ジフェニルホスフィノ) エチル - 1 - フェニルホスホラン { (S_{P} , S) - シス - PEP } の調製

【0154】

【化 5 5】

20



【0155】

このリガンドを、実施例 8 の (S_{P} , R) - トランス - 2 - (2 - ジフェニルホスフィノ) エチル - 1 - フェニルホスホランについて記載したのと同様に調製した。収率 96%、無色の油状物：

【0156】

30

【表 1 2】

^1H NMR (300 MHz) δ : 1.00-1.70 (m, 5H), 1.80-2.15 (m, 5H), 2.20-2.35 (m, 1H), 6.95-7.25 (m, 10H), 7.35-7.50 (m, 5H); ^{13}C NMR (75 MHz) δ : 22.71 (d, $J=12.83$), 24.92 (d, $J=3.02$), 25.81 (dd, $J=2.26, J=18.11$), 27.82 (dd, $J=6.04, J=12.83$), 32.02 (d, $J=5.28$), 43.46 (t, $J=14.34$), 126.70-127.50 (m), 131.62 (d, $J=18.11$), 131.89 (d, $J=19.62$), 132.75 (d, $J=18.87$), 136.03 (d, $J=27.17$), 138.12 (d, $J=15.10$), 138.65 (d, $J=15.10$); ^{31}P NMR (121 MHz) δ : -15.86, -11.51.

【0157】

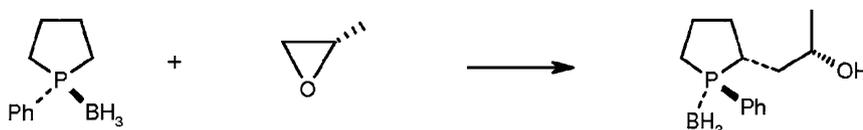
40

実施例 1 3

トランス - 2 - [(2 - ヒドロキシ - メチル) エチル] - 1 - フェニルホスホラン 1 - ボランの調製

【0158】

【化 5 6】



50

【 0 1 5 9 】

1 - フェニルホスホラン 1 - ボラン 1 g (5 . 6 mmol) 及び (-) - スバルテイン 1 . 5 7 g (6 . 7 2 mmol) を乾燥 Et_2O 3 5 mL に溶解した。この混合物を - 7 8 に冷却し、*sec*-BuLi 6 . 1 mL (6 . 7 2 mmol) を加えた。この混合物を - 7 8 で 0 . 5 時間攪拌し、次に (S) - プロピレンオキシド 5 mL を加えた。得られた黄色の混合物を - 7 8 で 4 . 5 時間攪拌し、室温に温め、その後溶媒を蒸発した。残留物を CH_2Cl_2 に溶解し、1 M HCl で 2 回洗浄し、 MgSO_4 で乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル 2 : 1) により精製した。2 つのジアステレオ異性体の混合物 (2 : 1) の収量 1 g (7 3 %)、無色の油状物 :

【 0 1 6 0 】

【 表 1 3 】

^1H NMR (300 MHz) δ : 0.1-1.0 (b, 3H, BH_3), 1.15 (d, $J=6.0$, 3H), 1.3-2.7 (m, 10H), 3.7-3.9 (m, 1H), 7.4-7.55 (m, 3H), 7.65-7.9 (m, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz) δ : 24.08, 24.14, 26.05, 26.13, 27.13 (d, $J=39.2$), 27.58 (d, $J=40.0$), 33.64 (d, $J=7.5$), 34.78 (d, $J=7.5$), 37.1, 37.5, 38.8-39.1 (m), 66.82 (d, $J=9.1$), 67.25 (d, $J=5.3$), 128.78 (d, $J=9.8$), 128.91 (d, $J=9.8$), 131.03, 131.11 (d, $J=3.0$), 131.32, 131.56 (d, $J=9.0$), 131.60 (d, $J=9.0$), 131.92; ^{31}P NMR (121 MHz) δ : 31.7-33.8 (b); MS HR (ES): m/z = 計算値 259.1395 ($\text{M}+\text{Na}^+$, $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{BNaOP}$), 実測値 259.1405 ($\text{M}+\text{Na}^+$, $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{BNaOP}$).

10

20

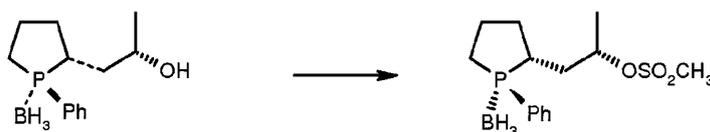
【 0 1 6 1 】

実施例 1 4

(*S*_P, *R*, *S*) - トランス - 2 - [(2 - メチル - メチルスルホニルオキシ) エチル] - 1 - フェニルホスホラン 1 - ボランの調製

【 0 1 6 2 】

【 化 5 7 】



30

【 0 1 6 3 】

トランス - 2 - [(2 - ヒドロキシ - メチル) エチル] - 1 - フェニルホスホラン 1 - ボラン (2 つのジアステレオマー) 1 . 3 3 g (5 . 6 mmol) を乾燥 CH_2Cl_2 3 7 mL に溶解し、0 に冷却した。次に、*N*-エチルジイソプロピルアミン 8 . 5 mL 及びメタンスルホン酸無水物 1 . 4 6 g (8 . 4 mmol) を加えた。反応混合物を 0 で 1 時間攪拌し、室温に温め、室温で一晩攪拌した。溶媒を蒸発し、残留物をフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル : メタノール 5 : 3 : 1) により精製した。2 つのジアステレオ異性体の結晶質の混合物を酢酸エチル / ヘキサンから再結晶化した。一晩放置した後、白色の結晶が形成された。 ^1H NMR モニタリングは、得られた結晶が単一のジアステレオ異性体含有することを示した。

40

(*S*_P, *R*, *S*) - トランス - 2 - [(2 - メチル - メチルスルホニルオキシ) エチル] - 1 - フェニルホスホラン 1 - ボランの収量 0 . 8 2 g (4 6 %、*de* = 1 0 0 %)、白色の結晶、融点 = 1 1 4 ~ 1 1 5 (酢酸エチル / ヘキサン) :

【 0 1 6 4 】

【表 1 4】

^1H NMR (300 MHz) δ : 0.1-1.2 (b, 3H, BH_3), 1.36 (d, $J=6.0$, 3H), 1.4-1.7 (m, 1H), 1.8-2.3 (m, 6H), 2.4-2.6 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 4.8-5.0 (m, 1H), 7.4-7.6 (m, 3H), 7.7-7.9 (m, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz) δ : 21.45, 26.09, 26.87 (d, $J=39.2$), 33.26 (d, $J=7.55$), 36.26 (d, $J=36.2$), 36.56 (d, $J=6.79$), 38.86, 78.21 (d, $J=12.1$), 129.02 (d, $J=9.81$), 130.60 (d, $J=45.3$), 131.43 (d, $J=3.02$), 131.58 (d, $J=9.06$); ^{31}P NMR (121 MHz) δ : 33.36-33.91 (b); $[\alpha]_{\text{D}} = +53.96$ (c 1.03, CHCl_3).

【0 1 6 5】

10

実施例 1 5

(S_{P} , R, R) - トランス - 2 - (2 - ジフェニルホスフィノ - 2 - メチル) エチル - 1 - フェニルホスホラン P, P - ジボランの調製

【0 1 6 6】

【化 5 8】



【0 1 6 7】

20

Ph_2PH 0.32 mL (1.91 mmol) を THF 6 mL に溶解し、 -78°C に冷却し、 $t\text{-BuOK}$ 212 mg (1.91 mmol) を加えた。この混合物をこの温度で 10 分間攪拌した。得られた橙色の混合物に、THF 6 mL 中の (S_{P} , R, S) - トランス - 2 - [(2 - メチル - メチルスルホニルオキシ) エチル] - 1 - フェニルホスホラン 1 - ボラン 0.5 g (1.59 mmol) の溶液を加えた。反応混合物を -78°C で 2 時間攪拌し、室温に温め、室温で 1 時間攪拌した。この時間の後、THF (1 M) 中のボラン 3 mL を加え、この混合物を一晩攪拌した。溶媒を蒸発し、残留物をフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル 2 : 1) により精製した。(S_{P} , R, R) - トランス - 2 - (2 - ジフェニルホスフィノ - 2 - メチル) エチル - 1 - フェニルホスホラン P, P - ジボランの収量 339 mg (51%、100% de)、白色の結晶、融点 = $175.5 \sim 176^\circ\text{C}$ (酢酸エチル / ヘキサン) :

30

【0 1 6 8】

【表 1 5】

 ^1H NMR (300 MHz)

δ : 0.11-1.00 (b, 6H, $2x\text{BH}_3$), 1.11-1.17 (dd, $J=6.0$, $J=18.0$, 3H), 1.25-1.60 (m, 2H), 1.65-2.25 (m, 7H), 2.40-2.60 (m, 1H), 7.25-7.75 (m, 15H); ^{13}C NMR (75 MHz) δ : 25.87, 26.87 (d, $J=38.5$), 27.97 (d, $J=9.81$), 28.43 (d, $J=8.30$), 31.12 (dd, $J=3.02$, $J=6.79$), 33.38 (d, $J=6.79$), 38.83 (dd, $J=7.55$, $J=33.97$), 127.66, 128.00, 128.38, 128.69 (d, $J=1.51$), 128.82 (d, $J=1.51$), 128.96 (d, $J=9.81$), 130.94, 131.16-131.32 (m), 131.54, 131.71 (d, $J=9.06$), 132.72 (d, $J=5.28$), 132.84 (d, $J=4.53$); ^{31}P NMR δ : (121 MHz) δ : 25.11-25.67 (b), 33.69-34.23 (b); MS (IS): $m/z = 436.2$ ($\text{M} + \text{NH}_4^+$, $\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{B}_2\text{NP}_2$); $[\alpha]_{\text{D}} = +103.3$ (c 1.00, CHCl_3).

40

【0 1 6 9】

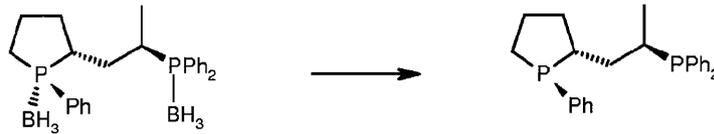
実施例 1 6

(S_{P} , R, R) - トランス - 2 - (2 - ジフェニルホスフィノ - 2 - メチル) エチル - 1 - フェニルホスホラン { (S_{P} , R, R) - トランス - Me - PEP } の調製

【0 1 7 0】

50

【化59】



【0171】

(S_p , R , R)-トランス-2-(2-ジフェニルホスフィノ-2-メチル)エチル-1-フェニルホスホランP, P-ジボラン1.66gをトルエン70mLに溶解し、DABCO 3gを加えた。混合物を室温で2日間攪拌した。溶媒を蒸発し、残留物を Al_2O_3 上のフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル 20:1)により精製して、(S_p , R , R)-トランス-2-(2-ジフェニルホスフィノ-2-メチル)エチル-1-フェニルホスホラン1.48g(95.7%)を得た。白色の固体:

10

【0172】

【表16】

1H NMR (300 MHz) δ : 0.80-1.00 (m, 1H), 1.09 (dd, $J=$ 9.00, $J=$ 3H), 1.45-2.00 (m, 7H), 2.45-2.52 (m, 2H), 6.95-7.25 (m, 9H), 7.30-7.45 (m, 2H), 7.50-7.52 (m, 4H); ^{13}C NMR (75 MHz) δ : 16.76 (d, $J=$ 14.34), 26.23 (d, $J=$ 14.34), 27.70 (d, $J=$ 3.02), 30.23 (dd, $J=$ 12.88, $J=$ 13.59), 39.48 (dd, $J=$ 18.87, $J=$ 32.46), 42.28 (dd, $J=$ 11.32, $J=$ 12.83), 128.45-128.75 (m), 128.89, 131.01 (d, $J=$ 16.61), 133.78 (d, $J=$ 18.87), 134.38 (d, $J=$ 19.62), 137.67 (d, $J=$ 17.36), 138.19 (d, $J=$ 16.61), 142.85 (d, $J=$ 25.66); ^{31}P NMR δ : 12.50, 13.16.

20

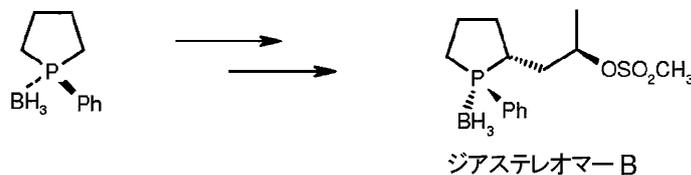
【0173】

実施例17

(S_p , R , R)-トランス-2-[(2-メチル-メチルスルホニルオキシ)エチル]-1-フェニルホスホラン1-ボランの調製

【0174】

【化60】



30

【0175】

本化合物を、(R)-プロピレンオキシドから出発することを除いて、実施例13~14の(S_p , R , S)-トランス-2-[(2-メチル-メチルスルホニルオキシ)エチル]-1-フェニルホスホラン1-ボランについて記載したのと同様に調製した。酢酸エチル/ヘキサンからの結晶化により(R_p , S , R)-トランス-2-[(2-メチル-メチルスルホニルオキシ)エチル]-1-フェニルホスホラン1-ボラン(ジアステレオマーA)を除去した後、(S_p , R , R)-トランス-2-[(2-メチル-メチルスルホニルオキシ)エチル]-1-フェニルホスホラン1-ボラン(ジアステレオマーB)を黄色の油状物として得た(収率=80%、de=80%)。

40

【0176】

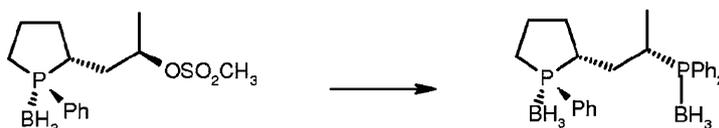
実施例18

(S_p , R , S)-トランス-2-(2-ジフェニルホスフィノ-2-メチル)エチル-1-フェニルホスホランP, P-ジボランの調製

【0177】

50

【化 6 1】



【 0 1 7 8 】

本化合物を、実施例 15 の (S_P, R, R) - トランス - 2 - [(2 - メチル - メチル
スルホニルオキシ) エチル] - 1 - フェニルホスホラン 1 - ボランの変換について記載し
たのと同様に調製した。収率 32% (de = 100%)、白色の結晶、融点 = 149 ~ 14

10

9.5 ;

【 0 1 7 9 】

【表 17】

¹H NMR (300MHz) δ: 0.15-1.40 (b, 6H, 2xBH₃), 0.70 (dd, *J* = 6.00, *J* = 18.01, 3H), 1.45-1.70 (m, 1H),

1.70-2.30 (m, 7H), 2.35-2.60 (m, 1H), 2.90-3.15 (m, 1H), 7.30-7.55 (m, 8H), 7.70-7.85

(m, 4H), 7.90-8.10 (m, 3H); ¹³C NMR (75 MHz) δ: 26.18, 26.78 (dd, *J* = 3.77, *J* = 36.23),3.93 (dd, *J* = 3.77, *J* = 5.28), 35.43 (d, *J* = 7.55), 39.06 (d, *J* = 12.83), 39.51 (d, *J* = 13.59),127.81 (d, *J* = 53.59), 128.62 (d, *J* = 5.28), 128.75 (d, *J* = 5.28), 129.06 (d, *J* = 9.06),

20

129.31, 130.95-131.10 (m), 131.26 (d, *J* = 2.26), 131.43 (d, *J* = 131.57 (d, *J* = 9.06), 132.43(d, *J* = 9.06), 133.28 (d, *J* = 8.30); ³¹P NMR (121 MHz) δ: 24.87-25.41 (b), 28.99-29.42(b); MS (IS): *m/z* = 436.6 (M+NH₄⁺, C₂₅H₃₈B₂NP₂) [α]_D = +94.03 (c 0.982, CHCl₃).

【 0 1 8 0 】

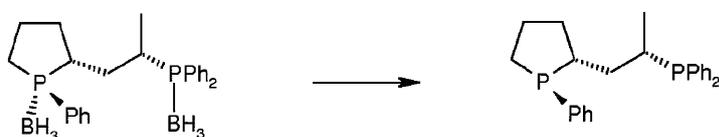
実施例 19

(S_P, R, S) - トランス - 2 - (2 - ジフェニルホスフィノ - 2 - メチル) エチル -
1 - フェニルホスホラン { (S_P, R, S) - トランス - Me - PEP の調製

【 0 1 8 1 】

30

【化 6 2】



本化合物を、実施例 16 の (S_P, R, R) - トランス - 2 - (2 - ジフェニルホスフ
ィノ - 2 - メチル) エチル - 1 - フェニルホスホランの変換について記載したのと同様に
調製した。収率 98%、無色の油状物：

40

【 0 1 8 2 】

【表 18】

¹H NMR (300 MHz) δ: ¹³C NMR (75 MHz) δ:15.99 (d, *J* = 17.36), 26.26 (d, *J* = 13.59), 27.53 (d, *J* = 3.77), 30.16 (t, *J* = 11.32), 38.92(dd, *J* = 18.11, *J* = 25.66), 42.40 (d, *J* = 11.32), 42.56 (d, *J* = 12.08), 128.20-128.65 (m),131.14 (d, *J* = 16.60), 133.92 (d, *J* = 3.02), 133.96 (d, *J* = 19.62), 134.18 (d, *J* = 2.26),137.90 (d, *J* = 15.10), 138.23 (d, *J* = 15.85), 142.31 (d, *J* = 24.15); ³¹P NMR (121 MHz) δ: -

6.67, 0.02.

50

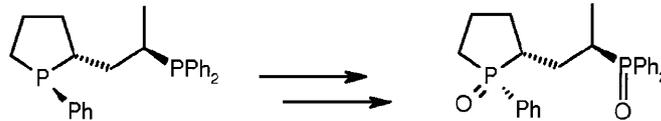
【0183】

実施例 20

(S_P, R, R) - トランス - 2 - (2 - ジフェニルホスフィノ - 2 - メチル) エチル - 1 - フェニル - ホスホランのエピマー化

【0184】

【化63】



10

【0185】

キシレン7mL中の(S_P, R, R) - トランス - 2 - (2 - ジフェニルホスフィノ - 2 - メチル) エチル - 1 - フェニル - ホスホラン150mgの溶液を210℃で20時間加熱した(閉管中)。次に、混合物を室温に冷却し、H₂O₂ 1mL(15%)を加え、得られた混合物を室温で一晩攪拌した。有機相を分離し、MgSO₄で乾燥し、溶媒を蒸発して、(S_P, R, R) - トランス - Me - PEPジオキシド(³¹P NMR: 37.74, 63.46; 85%)及び(R_P, R, R) - シス - Me - PEPジオキシド(³¹P NMR: 37.93, 63.46; 15%)の混合物を得た。

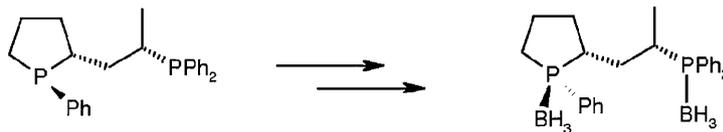
【0186】

実施例 21

(S_P, R, S) - トランス - 2 - (2 - ジフェニルホスフィノ - 2 - メチル) エチル - 1 - フェニルホスホラン{(S_P, R, S) - トランス - Me - PEP}のエピマー化

【0187】

【化64】



20

【0188】

キシレン7mL中の(S_P, R, S) - トランス - 2 - (2 - ジフェニルホスフィノ - 2 - メチル) エチル - 1 - フェニル - ホスホラン140mgの溶液を210℃で20時間加熱した(閉管中)。次に、混合物を室温に冷却し、BH₃ - THF試薬(Aldrich)1mLを加え、得られた混合物を室温で一晩攪拌した。溶媒を蒸発し、(S_P, R, S) - トランス - Me - PEPビス(ボラン)(³¹P NMR: 29.05 (vbs), 25.2 (vbs)、及び(R_P, R, S) - シス - Me - PEPビス(ボラン)(³¹P NMR: 32.35 (vbs), 33.95 (vbs)の混合物を得た。

30

【0189】

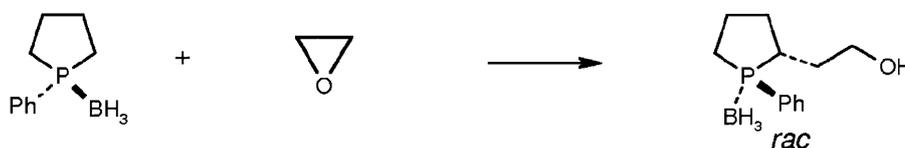
実施例 22

rac - トランス - 2 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 - フェニルホスホラン1 - ボランの調製

40

【0190】

【化65】



【0191】

1 - フェニルホスホラン1 - ボラン1g(5.6mmol)及び(-) - スパルテイン1 .

50

5.7 g (6.72 mmol) を乾燥 Et₂O 35 mL に溶解した。混合物を -78 °C に冷却し、sec-BuLi 6.1 mL (6.72 mmol) を加えた。この混合物を -78 °C で 0.5 時間攪拌し、次にエチレンオキシド 5 mL を加えた。得られた黄色の混合物を -78 °C で 4.5 時間攪拌し、室温に温め、蒸発した。残留物を CH₂Cl₂ に溶解し、1 M HCl で 2 回洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル 2 : 1) により精製した。収量 0.56 g (45%)、無色の油状物 :

【0192】

【表19】

10

¹H NMR (200 MHz) δ: -0.1-1.2 (b, 3H, BH₃), 1.4-2.7 (m, 10H), 3.67 (t, *J* = 6.2, 2H), 7.4-7.6 (m, 3H), 7.7-7.9 (m, 2H); ¹³C NMR (50 MHz) δ: 26.71, 27.79 (d, *J* = 39.15), 33.02 (d, *J* = 5.3), 34.54 (d, *J* = 6.7), 37.7 (d, *J* = 34.88), 62.19 (d, *J* = 7.7), 129.4 (d, *J* = 9.8), 131.69 (d, *J* = 2.5), 132.08 (d, *J* = 8.6); ³¹P NMR (121 MHz) δ: 32.9-33.9 (b).

【0193】

実施例 23

rac - トランス - 2 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 - フェニルホスホラン 1 - オキシド
の調製

20

【0194】

【化66】



【0195】

2 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 - フェニルホスホラン 1 - ボラン 0.5 g (2.25 mmol) をトルエン 10 mL に溶解し、DABCO 0.85 g を加えた。溶媒を蒸発し、残留物を CH₂Cl₂ 30 mL に溶解し、H₂O₂ 5 mL (15%) を加えた。この混合物を室温で一晩攪拌し、有機相を分離し、MgSO₄ で乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル : メタノール 2 : 3 : 1) により精製した。収量 0.45 g (90%)、白色の結晶融点 = 126 ~ 126.5 °C (酢酸エチル / ヘキサン / メタノール) :

30

【0196】

【表20】

¹H NMR (500MHz) δ: 1.72-1.97 (m, 3H), 2.01-2.33 (m, 6H), 3.31-3.36 (dd, *J* = 5.35, *J* = 5.7, 1H), 3.54-3.36 (m, 1H), 3.68-3.77 (m, 1H), 7.48-7.52 (m, 3H), 7.71-7.76 (m, 2H); ¹³C NMR (126MHz) δ: 23.35 (d, *J* = 6.1), 29.7 (d, *J* = 66.85), 31.15 (d, *J* = 2.6), 31.6 (d, *J* = 10.7), 38.7 (d, *J* = 67.7), 60.55 (d, *J* = 4.9), 128.5 (d, *J* = 11.5), 129.8 (d, *J* = 9.5), 131.6 (d, *J* = 2.9), 133.7 (d, *J* = 88.85); ³¹P NMR (202MHz) δ: 60.8; MS HR (LSIMS(+)): *m/z* = 計算値 225.10444 (M+H⁺, C₁₂H₁₈O₂P), 実測値 225.10502 (M+H⁺, C₁₂H₁₈O₂P); 元素分析 C₁₂H₁₇O₂P の計算値 C 64.32, H 7.65, 実測値 C 63.93, H 7.20.

40

【0197】

実施例 24

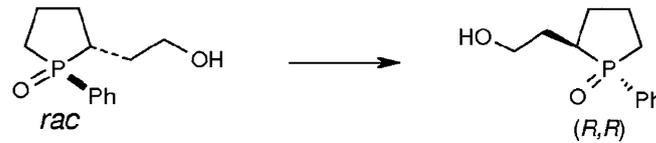
rac - トランス - 2 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 - フェニルホスホラン 1 - オキシド

50

の酵素的分割：

【0198】

【化67】



【0199】

rac - トランス - 2 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 - フェニルホスホラン 1 - オキシド 720 mg (3 . 21 mmol) を T B M E 650 mL 及び酢酸ビニル 75 mL に溶解し、溶液を 4 に冷却した。lipase MAP-10 (Amano Enzyme Inc., Nagoya, Jpn.) 720 mg を攪拌下で加え、懸濁液を 4 で穏やかに攪拌した。保持されたアルコールの鏡像体過剰率が > 98 % に達した後 (6 日後) 酵素を濾別し、濾液を減圧下で濃縮した。残留油状物をアセトニトリル / 水 5 : 2 (廃棄した白色の沈殿物) 7 mL に取り、Supelco ABZ⁺ 上のクロマトグラフィー (12 μm , 50 × 250 mm ; 勾配 : A 中の 10 % ~ 50 % B 、 25 分間以内 (A : 水中の 0 . 1 % T F A ; B : アセトニトリル中の 0 . 1 % T F A) ; 100 mL / 分 ; 270 nm) に付した。保持されたアルコールを含有する画分をプールし、蒸発し、高真空下で乾燥して、(R , R) - 2 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 - フェニルホスホラン 1 - オキシド 197 mg (27 . 4 %) を白色の固体として得た。分析 : E I - M S : 225 . 3 (3 . 5 %) 、 223 . 2 (10 %) 、 194 . 2 (22 %) 、 180 . 2 (100 %) ; 96 . 6 % (H P L C ; 270 nm) ; 98 . 5 % ee (Chiralpak-ADH 上の HPLC ; 25cm x 4.6mm ; 90% ヘプタン / 10% E t O H ; 0.8ml / 分 ; 25 ; 220nm) ; [α]_D²⁰ = +23 . 10 ° (C H C l ₃ 中 c = 1.134) 。絶対配置を化学相関により決定した。

10

20

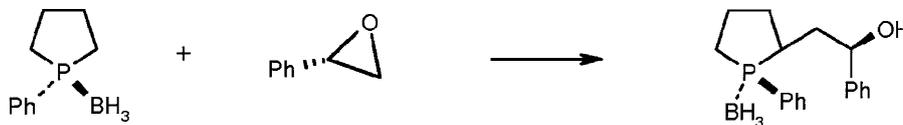
【0200】

実施例 25

2 - [(2 - ヒドロキシ - フェニル) エチル] - 1 - フェニルホスホラン 1 - ボランの調製

【0201】

【化68】



30

【0202】

1 - フェニルホスホラン 1 - ボラン 178 mg (1 . 0 mmol) 及び (-) - スパルテイン 0 . 28 g (1 . 2 mmol) を乾燥 E t ₂ O 8 mL に溶解した。この混合物を - 78 に冷却し、sec - B u L i 1 . 0 mL (1 . 2 mmol) を加えた。この混合物を - 78 で 0 . 5 時間攪拌し、次に (R) - スチレンオキシド 1 mL を加えた。得られた黄色の混合物を - 78 で 2 時間攪拌し、室温に温め、更に 2 時間攪拌した。溶媒を蒸発し、残留物を C H ₂ C l ₂ に溶解し、1 M H C l で 2 回洗浄し、乾燥し (M g S O ₄) 、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル 2 : 1) により精製した。収量 0 . 11 g (37 . 5 %) 、無色の油状物 : ³¹P NMR (121 MHz) : 31.9 (vbs) ; MS (ESI) : m/z = 316.5 (M + N H ₄⁺ , C₁₈H₂₈BNOP) .

40

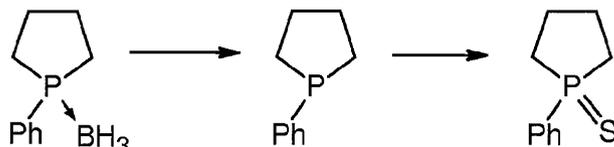
【0203】

実施例 25 A

1 - フェニルホスホラン 1 - スルフィドの調製

【0204】

【化69】



【0205】

1-フェニルホスホラン1-ボラン1 g (5.6 mmol) をベンゼン 25 mL に溶解し、DABCO 2.2 g を加えた。混合物を室温で一晩攪拌した。溶媒を蒸発し、残留物をトルエン 40 mL に溶解し、S₈ 1.4 g を加えた。この混合物を一晩攪拌した。溶媒を蒸発し、残留物をフラッシュクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル 2：1）により精製した。収量 1.065 g (97%)、白色の結晶、融点 = 74 (メタノール)：

10

【0206】

【表21】

¹H NMR (300 MHz) δ: 1.95-2.12 (m, 2H), 2.15-2.35 (m, 4H), 2.35-2.50 (m, 2H), 7.45-7.55 (m, 3H), 7.85-7.95 (m, 2H), ³¹P NMR (121 MHz) δ: 58.45. 元素分析 C₁₀H₁₃PS の計算値 C 61.20, H 6.68, 実測値 C 61.25, H 6.66.

【0207】

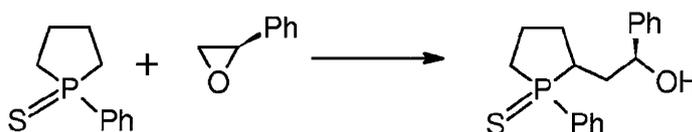
実施例 25B

2-[(2-ヒドロキシ-2-フェニル)エチル]-1-フェニルホスホラン-1-スルフィドの調製

20

【0208】

【化70】



【0209】

1-フェニルホスホラン1-スルフィド 0.38 g (1.94 mmol) 及び (-)-スバルテイン 0.54 g (2.33 mmol) を乾燥 THF 8 mL に溶解した。この混合物を -78 に冷却し、sec-BuLi 5.1 mL (7 mmol) を加えた。この混合物を -78 で 0.5 時間攪拌し、次に (R)-スチレンオキシド 0.46 mL (3.88 mmol) を加えた。得られた褐色の混合物を -78 で 2.5 時間攪拌し、温め、その後溶媒を蒸発した。残留物を CH₂Cl₂ に溶解し、1 M HCl で 2 回洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル 2：1）により精製した。無色の油状物及び白色の結晶としての 2 つのジアステレオ異性体 (1.25：1) の混合物の収量 0.315 g (51.5%)。

30

【0210】

40

【表 2 2】

ジアステレオ異性体A: 白色の結晶, 融点 = 141 °C

(メタノール); $[\alpha]_D = -30.5$ (c 1.02, CHCl₃). ¹H NMR (300 MHz) δ : 1.75-1.85 (m, 2H), 2.05-2.15 (m, 2H), 2.15-2.35 (m, 2H), 2.45-2.65 (m, 3H), 4.80-4.85 (dd, $J=2.87$, $J=2.76$, 1H), 7.10-7.30 (m, 5H), 7.45-7.60 (m, 3H), 7.90-8.00 (m, 2H), ¹³C NMR (75 MHz) δ : 25.7, 25.73 (d, $J=3.32$), 33.98, 34.12 (d, $J=10.78$), 37.41, 38.13 (d, $J=54.32$), 39.09 (s), 39.53, 40.22 (d, $J=51.83$), 72.42, 72.46 (d, $J=3.52$), 125.72 (s), 127.52 (s), 128.61 (s), 128.92, 129.08 (d, $J=11.40$), 130.93, 131.06 (d, $J=9.54$), 131.79, 131.83 (d, $J=3.11$), 133.92, 134.85 (d, $J=70.28$), 144.67 (s), ³¹P NMR (121 MHz) δ : 61.46. 元素分析

C₁₈H₂₁OPS の計算値 C 68.33, H 6.69, 実測値 C 68.63, H 6.73; ジアステレオ異性体B: 無色の油状物; $[\alpha]_D = -29.7$ (c 1.65, CHCl₃). ¹H NMR (300 MHz) δ : 1.75-1.90 (m, 2H), 2.0-2.1 (m, 1H), 2.15-2.50 (m, 5H), 2.60-2.75 (m, 1H), 4.55-4.65 (dd, $J=5.39$, $J=5.18$ 1H), 7.05-7.15 (m, 2H), 7.20-7.30 (m, 3H), 7.50-7.60 (m, 3H), 7.85-7.95 (m, 2H), ¹³C NMR (75 MHz) δ : 25.63, 25.68 (d, $J=3.52$), 33.49, 33.63 (d, $J=10.57$), 37.08, 37.80 (d, $J=54.52$), 38.99 (s), 40.97, 41.66 (d, $J=52.45$), 73.60, 73.69 (d, $J=6.84$), 126.32 (s), 127.94 (s), 128.79 (s), 128.98, 129.143 (d, $J=11.19$), 130.98, 131.12 (d, $J=9.74$), 131.89, 131.93 (d, $J=3.11$), 133.63, 134.57 (d, $J=71.52$), 144.46 (s), ³¹P NMR (121 MHz) δ : 62.49.

10

20

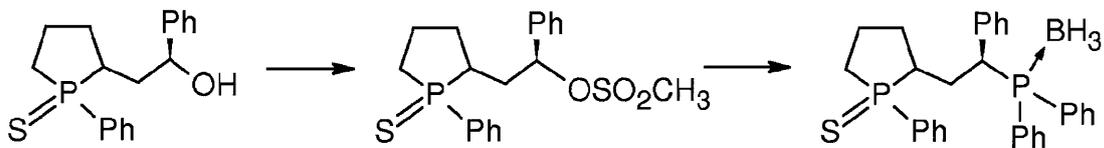
【 0 2 1 1 】

実施例 2 5 C

2 - { [2 - ジフェニルホスフィノ (ボラン) - 2 - フェニル] エチル } - 1 - フェニル
ホスホラン - 1 - スルフィド (ジアステレオマー A) の調製

【 0 2 1 2 】

【 化 7 1 】



30

【 0 2 1 3 】

2 - [(2 - ヒドロキシ - 2 - フェニル) エチル] - 1 - フェニルホスホラン - 1 - スルフィド (ジアステレオマー A) 9.4 mg (0.297 mmol) を乾燥 Et₂O 5 mL に溶解し、 - 20 °C に冷却した。次に、トリエチルアミン 0.34 mL 及びメタンスルホン酸クロリド 0.028 mL (0.35 mmol) を加えた。反応混合物を - 20 °C で 2 時間攪拌した。次に、混合物を - 78 °C に冷却し、沈殿物なしにシリンジに取り、THF 4 mL 中の Ph₂P(O)H 0.153 mL (0.89 mmol) 及び n - BuLi 0.73 mL (0.91 mmol) から - 78 °C で調製した Ph₂P(Li) 溶液に加えた。得られた混合物を - 78 °C で 2 時間攪拌し、次に室温に温め、室温で 1 時間攪拌した。この時間の後、THF (1 M) 中のボラン 2 mL を加え、この混合物を一晩攪拌した。溶媒を蒸発し、残留物をフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル 2 : 1) により精製した。2 - { [2 - ジフェニルホスフィノ (ボラン) - 2 - フェニル] エチル } - 1 - フェニルホスホラン - 1 - スルフィドの収量 1.9 mg (12.8 %)、白色の結晶、融点 = 165 °C (メタノール); $[\alpha]_D = +72.04$ (c 0.825, CHCl₃). ³¹P NMR (121 MHz) δ : 24.55-26.05 (m), 58.15, 58.16 (d, $J=1.85$).

40

【 0 2 1 4 】

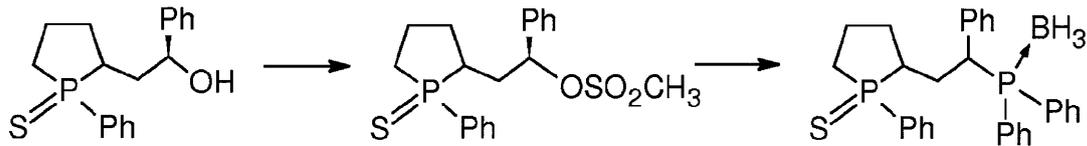
実施例 2 5 D

50

2 - { [2 - ジフェニルホスフィノ (ボラン) - 2 - フェニル] エチル } - 1 - フェニル
ホスホラン - 1 - スルフィド (ジアステレオマー B) の調製

【 0 2 1 5 】

【 化 7 2 】



【 0 2 1 6 】

本化合物を、2 - [(2 - ヒドロキシ - 2 - フェニル) エチル] - 1 - フェニルホスホラン - 1 - スルフィド (ジアステレオマー B) から出発することを除いて、2 - { [2 - ジフェニルホスフィノ (ボラン) - 2 - フェニル] エチル } - 1 - フェニルホスホラン - 1 - スルフィド (ジアステレオマー A) について記載したのと同様に調製した。2 - [(2 - ジフェニルホスフィノボラン - 2 - フェニル) エチル] - 1 - フェニルホスホラン - 1 - スルフィドの収率 (4 . 5 %)、白色の結晶、融点 1 9 3 (メタノール) ; [α]_D = + 75.01 (c 0.765, C H C l ₃).

【 0 2 1 7 】

【 表 2 3 】

¹H NMR (300 MHz)

δ : 1.55-1.80 (m, 2H), 1.90-2.05 (m, 1H), 2.05-2.30 (m, 4H), 2.45-2.60 (m, 2H), 3.71, 3.72, 3.75, 3.76, 3.77, 3.80, 3.81 (m, 1H), 7.0-7.80 (m, 20H), ³¹P NMR (121 MHz) δ : 24.45-26.00 (m), 61.91, 61.93 (d, J = 1.86).

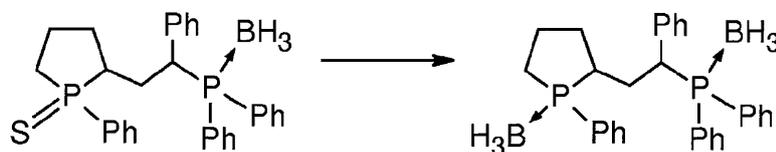
【 0 2 1 8 】

実施例 2 5 E

2 - { [2 - ジフェニルホスフィノ (ボラン) - 2 - フェニル] エチル } - 1 - フェニル
ホスホラン - 1 - ボラン (ジアステレオマー A) の調製

【 0 2 1 9 】

【 化 7 3 】



【 0 2 2 0 】

2 - { [2 - ジフェニルホスフィノ (ボラン) - 2 - フェニル] エチル } - 1 - フェニルホスホラン - 1 - スルフィド (ジアステレオ異性体 A) 1 5 mg (0 . 0 3 mmol) をベンゼン 0 . 3 mL に溶解し、S i ₂ C l ₆ 0 . 0 3 2 mL (0 . 1 8 mmol) を加えた。反応混合物を 6 0 で 1 . 5 時間加熱した。溶液を室温に冷却し、3 0 % N a O H 水溶液 5 mL を、氷水浴に浸漬した反応混合物にゆっくりと加えた。次に、得られた混合物を、室温で、水層が清澄となるまで撹拌した。2 相を分離した。水相をトルエン (2 × 3 0 mL) で 2 回洗浄した。合わせたトルエン層を M g S O ₄ で乾燥し、濾過し、濃縮した。残留物をベンゼン 4 mL に再溶解し、T H F (1 M) 中のボラン 0 . 2 mL を加え、この混合物を一晩撹拌した。溶媒を蒸発し、残留物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。収率 1 0 . 8 mg、(7 5 %)。融点 = 1 6 9 (メタノール) ; [α]_D = + 110.5 (c 0.265, C H C l ₃) . ³¹P NMR (121 MHz) : 23.31-26.2 (m), 27.32-29-65 (m).

【 0 2 2 1 】

実施例 2 5 F

10

20

30

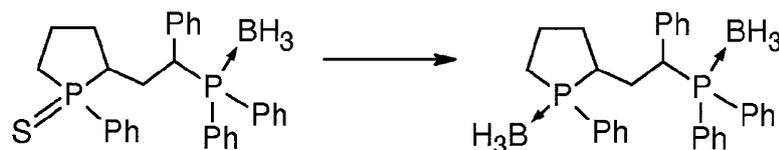
40

50

2 - { [2 - ジフェニルホスフィノ (ボラン) - 2 - フェニル] エチル } - 1 - フェニル
ホスホラン - 1 - ボラン (ジアステレオマー B) の調製

【 0 2 2 2 】

【 化 7 4 】



【 0 2 2 3 】

本化合物を、2 - { [2 - ジフェニルホスフィノ (ボラン) - 2 - フェニル] エチル }
- 1 - フェニルホスホラン - 1 - スルフィド (ジアステレオ異性体 B) から出発すること
を除いて、2 - { [2 - ジフェニルホスフィノ (ボラン) - 2 - フェニル] エチル } - 1
- フェニルホスホラン - 1 - ボラン (ジアステレオマー A) の調製について記載したのと
同様に調製した。収率：82%。融点 = 189 (メタノール)； $[\alpha]_D^{25} = +58.67$ (c 0
.375, CHCl₃)。³¹P NMR (121 MHz) : 23.5-26.0 (m), 33.84-36.08 (m).

10

【 0 2 2 4 】

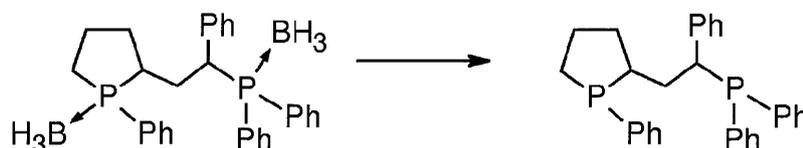
実施例 2 5 G

2 - [(2 - ジフェニルホスフィノ - 2 - フェニル) エチル] - 1 - フェニルホスホラン
(ジアステレオマー A) の調製

20

【 0 2 2 5 】

【 化 7 5 】



【 0 2 2 6 】

2 - { [2 - ジフェニルホスフィノ (ボラン) - 2 - フェニル] エチル } - 1 - フェニル
ホスホラン - 1 - ボラン (ジアステレオ異性体 A) 5.3 mg (0.012 mmol) をトル
エン 0.5 mL に溶解し、D A B C O 35 mg を加えた。混合物を室温で1日間攪拌した。
混合物を蒸発して、遊離したジホスフィンを得た。収率：100%。³¹P NMR (121 MHz)
: 1.29, -6.49.

30

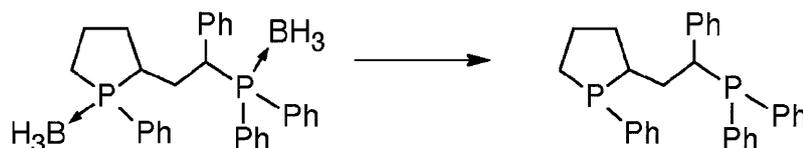
【 0 2 2 7 】

実施例 2 5 H

2 - [(2 - ジフェニルホスフィノ - 2 - フェニル) エチル] - 1 - フェニルホスホラン
(ジアステレオマー B) の調製

【 0 2 2 8 】

【 化 7 6 】



40

【 0 2 2 9 】

2 - { [2 - ジフェニルホスフィノ (ボラン) - 2 - フェニル] エチル } - 1 - フェニル
ホスホラン - 1 - ボラン (ジアステレオ異性体 B) 11 mg (0.022 mmol) をトル
エン 0.6 mL に溶解し、D A B C O 35 mg を加えた。混合物を室温で1日間攪拌した。混
合物を蒸発して、遊離したジホスフィンを得た。収率：100%。³¹P NMR (121 MHz)
: 0.29 (d, J= 1.88), 0.01 (d, J= 1.88).

50

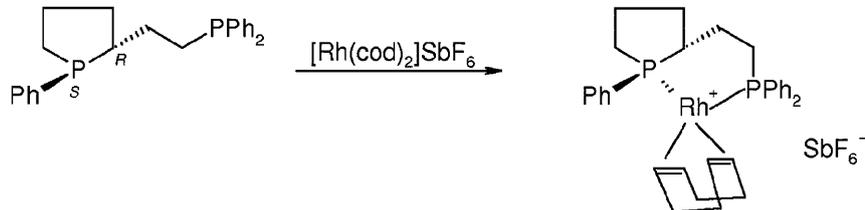
【 0 2 3 0 】

実施例 2 6

a) $[(\text{C}_2\text{-1, 2, 5, 6})\text{-1, 5}\text{-シクロオクタジエン}][(\text{S}_p, \text{R})\text{-トランス-2-(2-ジフェニルホスフィノエチル-1-フェニルホスホラン-P)}]\text{ロジウム(I)ヘキサフルオロアンチモン酸塩}\{[\text{Rh}(\text{cod})((\text{S}_p, \text{R})\text{-トランス-PEP})]\}\text{SbF}_6\}$ の調製

【 0 2 3 1 】

【 化 7 7 】



10

【 0 2 3 2 】

2.5 mL Schlenk管中の THF (6 mL) 中の $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{SbF}_6$ (148.0 mg、0.27 mmol) の懸濁液に、THF (2 mL) 中の $(\text{S}_p, \text{R})\text{-トランス-2-(2-ジフェニル-ホスフィノ)エチル-1-フェニルホスホラン}$ (100.5 mg、0.27 mmol) の溶液を -78 で滴下した。混合物を温め、室温で2時間の間攪拌した。この時間の後、溶媒を蒸発した。黄色の粉末をヘキサンで2回洗浄し、高真空下で12時間乾燥して、 $[(\text{C}_2\text{-1, 2, 5, 6})\text{-1, 5}\text{-シクロオクタジエン}][(\text{S}_p, \text{R})\text{-トランス-2-(ジフェニルホスフィノエチル-1-フェニルホスホラン-P)}]\text{ロジウム(I)ヘキサフルオロアンチモン酸塩}$ 210 mg (94%) を得た。黄色の粉末：

20

【 0 2 3 3 】

【 表 2 4 】

 $^1\text{H NMR}$ (300MHz) δ : 1.45-1.70

(m, 3H), 1.75-2.70 (m, 17 H), 4.15-4.28 (b, 1H), 4.30-4.45 (b, 1H), 4.55-4.65 (b, 1H), 7.40-4.65 (m, 13 H), 7.70-7.85 (m, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (75MHz) δ : 24.29, 24.55, 24.76, 24.89, 25.21 (d, $J=10.57$), 26.10-26.40 (m), 30.05, 30.36 (d, $J=15.10$), 33.19 (d, $J=3.02$), 39.85-40.00 (m), 40.27 (dd, $J=1.51, J=4.53$), 98.60-99.00 (m), 100.00-100.40 (m), 101.24 (d, $J=6.79$), 101.36 (d, $J=7.55$), 102.35-102.65 (m), 129.23 (d, $J=9.81$), 129.44 (d, $J=6.04$), 129.57 (d, $J=6.79$), 130.43, 130.55, 131.12, 131.69 (d, $J=3.77$), 131.92 (d, $J=2.26$), 132.25, 132.27 (d, $J=9.81$), 133.18 (d, $J=35.47$), 134.23 (d, $J=12.08$); $^{31}\text{P NMR}$ (121 MHz) δ : 17.64 (dd, $J=51.02, J=140.93$), 24.76 (dd, $J=52.24, J=137.28$); ESI MS m/z : 822-235 (M-SbF₆)⁺; 元素分析 C₃₂H₃₈P₂SbF₆Rh の計算値 C 46.69, H 4.65, F 13.85, P 7.52 実測値 C 46.84, H 4.79, F 13.43, P 7.22

30

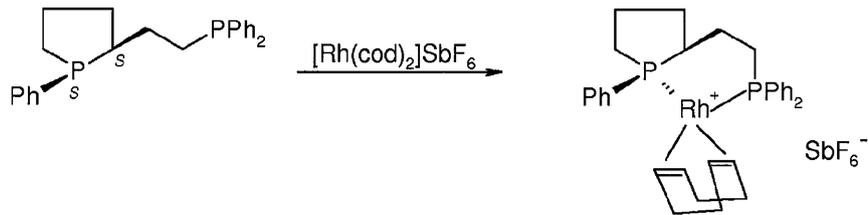
40

【 0 2 3 4 】

b) $[(\text{C}_2\text{-1, 2, 5, 6})\text{-1, 5}\text{-シクロオクタジエン}][(\text{S}_p, \text{S})\text{-シス-2-(ジフェニルホスフィノエチル-1-フェニルホスホラン-P)}]\text{ロジウム(I)ヘキサフルオロアンチモン酸塩}\{[\text{Rh}(\text{cod})((\text{S}_p, \text{S})\text{-シス-PEP})]\}\text{SbF}_6\}$ の調製

【 0 2 3 5 】

【化 7 8】



【 0 2 3 6】

[(²-1, 2, 5, 6)-1, 5-シクロオクタジエン][(S_p, S)-シス-2-(ジフェニルホスフィノエチル-P)-(1-フェニルホスホラン-P)]ロジウム(I)ヘキサフルオロアンチモン酸塩を、実施例 26 a)に記載した手順に従って、(S_p, S)-シス-2-(2-ジフェニルホスフィノ)エチル-1-フェニルホスホランから出発して調製した。収率 92%、黄色の粉末；

【 0 2 3 7】

【表 2 5】

¹H NMR

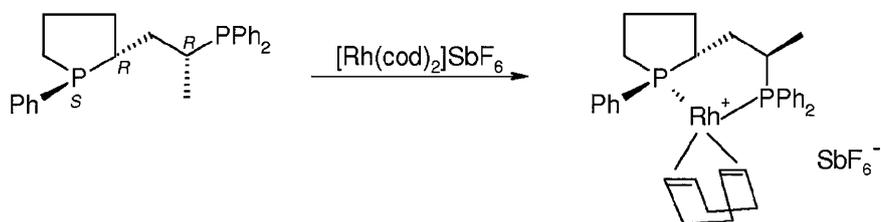
(300MHz) δ: 1.50-1.65 (m, 1H), 1.72-2.80 (m, 20H), 4.20-4.35 (b, 1H), 4.15-4.30 (b, 1H), 5.10-5.20 (b, 1H), 5.35-5.50 (b, 1H), 5.52-5.65 (b, 1H), 7.20-7.35 (m, 2H), 7.35-7.65 (m, 9H), 7.70-7.90 (m, 4H); ³¹P NMR (121 MHz) δ: 9.88 (dd, J= 50.50, J= 142.90), 23.13 (dd, J= 50.30, J= 140.90); ESI MS m/z: 822-235 (M-SbF₆)⁺; 元素分析 C₃₂H₃₈P₂SbF₆Rh の計算値 C 46.69, H 4.65, F 13.85, P 7.52 実測値 C 47.18, H 4.63, F 13.20, P 6.84.

【 0 2 3 8】

c) [(²-1, 2, 5, 6)-1, 5-シクロオクタジエン][(S_p, R, R)-トランス-2-(2-ジフェニルホスフィノ-2-メチル-エチル-P)-(1-フェニルホスホラン-P)]ロジウム(I)ヘキサフルオロアンチモン酸塩 { [Rh(cod)-(S_p, R, R)(トランス-Me-PEP)]SbF₆ } の調製

【 0 2 3 9】

【化 7 9】



【 0 2 4 0】

[(²-1, 2, 5, 6)-1, 5-シクロオクタジエン][(S_p, R, R)-トランス-2-(2-ジフェニルホスフィノ-2-メチル-エチル-P)-(1-フェニルホスホラン-P)]ロジウム(I)ヘキサフルオロアンチモン酸塩を、実施例 26 a)に記載した手順に従って、(S_p, R, R)-トランス-2-(2-ジフェニルホスフィノ-2-メチル)エチル-1-フェニルホスホランから出発して調製した。収率 94%、橙色の粉末；

【 0 2 4 1】

10

20

30

40

【表 2 6】

$^1\text{H NMR}$ (300MHz) δ : 1.31 (dd, $J= 6.00, J= 12.00, 3\text{H}$), 1.50-2.2.90 (m, 18H), 4.10-4.45 (b, 2H), 4.95-5.15 (b, 1H), 5.00-5.20 (b, 1H), 7.40-7.65 (m, 11 H), 7.70-7.85 (m, 2H), 7.90-8.00 (m, 2H); $^{31}\text{P NMR}$ (121 MHz) δ : 22.76 (dd, $J= 49.81, J= 134.85$), 26.52 (dd, $J= 49.81, J= 140.93$); ESI MS (+) m/z : 601 (M-SbF_6^+); ESI MS (-) m/z : 235 (SbF_6^-).

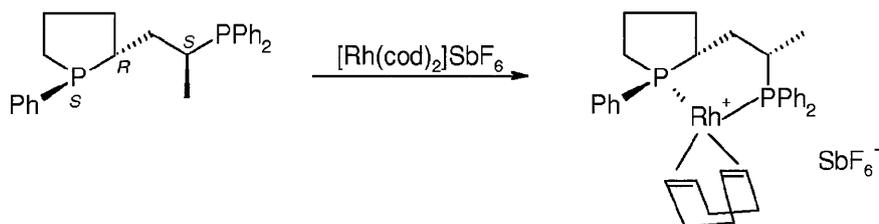
【 0 2 4 2】

d) [($^2 - 1, 2, 5, 6$) - 1, 5 - シクロオクタジエン] [(S_p, R, S) - トランス - 2 - (2 - ジフェニルホスフィノ - 2 - メチル - エチル - P) - (1 - フェニルホスホラン - P)] ロジウム (I) ヘキサフルオロアンチモン酸塩 { [Rh (c o d) ((S_p, R, S) - トランス - Me - PEP)] SbF_6^- } の調製

10

【 0 2 4 3】

【化 8 0】



20

【 0 2 4 4】

[($^2 - 1, 2, 5, 6$) - 1, 5 - シクロオクタジエン] [(S_p, R, S) - トランス - 2 - (2 - ジフェニルホスフィノ - 2 - メチル - エチル - P) - (1 - フェニルホスホラン - P)] ロジウム (I) ヘキサフルオロアンチモン酸塩を、実施例 2 6 a) に記載した手順に従って、(S_p, R, S) - トランス - 2 - (2 - ジフェニルホスフィノ - 2 - メチル) エチル - 1 - フェニルホスホランから出発して調製した。収率 9 4 %、橙色の粉末：

【 0 2 4 5】

30

【表 2 7】

$^1\text{H NMR}$ (300MHz) δ : 0.95 (dd, $J= 6.00, J= 12.00, 3\text{H}$), 1.15-1.45 (m, 2H), 1.50-2.85 (m, 20H), 4.05-4.20 (b, 1H), 4.45-4.55 (b, 1H), 4.60-4.75 (b, 1H), 5.25-5.45 (b, 1H), 7.30-7.45 (m, 2H), 7.50-7.60 (m, 6H), 7.60-7.75 (m, 3H), 7.85-7.95 (m, 2H), 7.95-8.15 (m, 2H); $^{31}\text{P NMR}$ (121 MHz) δ : 26.00 (dd, $J= 48.10, J= 139.80$), 32.25 (dd, $J= 48.30, J= 139.81$); ESI MS (+) m/z : 601 (M-SbF_6^+).

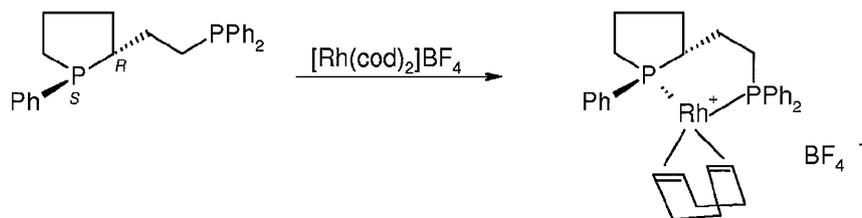
【 0 2 4 6】

e) [($^2 - 1, 2, 5, 6$) - 1, 5 - シクロオクタジエン] [(S_p, R) - トランス - 2 - (2 - ジフェニルホスフィノエチル - P) - (1 - フェニルホスホラン - P)] ロジウム (I) テトラフルオロホウ酸塩 { [Rh (c o d) ((S_p, R) - トランス - PEP)] BF_4^- } の調製

40

【 0 2 4 7】

【化 8 1】



【 0 2 4 8 】

[(² - 1 , 2 , 5 , 6) - 1 , 5 - シクロオクタジエン] [(S_P , R) - トランス - 2 - (2 - ジフェニルホスフィノエチル - P) - (1 - フェニルホスホラン - P)] ロジウム (I) テトラフルオロホウ素酸塩を、前駆体として [Rh (c o d)₂] B F₄ を用いることを除いて、実施例 2 6 a) に記載した手順に従って調製した。収率 9 5 %、黄色の粉末：

10

【 0 2 4 9 】

【表 2 8】

¹H NMR (300MHz) δ: 1.00-2.80 (m, 20H), 4.15-4.25 (b, 1H), 4.30-4.40 (b, 1H), 4.55-4.65 (b, 1H), 5.20-5.40 (b, 1H), 7.35-7.65 (m, 13H), 7.70-7.95 (m, 2H);
³¹P NMR (121 MHz) δ: 17.88 (dd, J= 51.02, J= 142.14), 24.69 (dd, J= 51.02, J= 136.07);
 ESI MS m/z: 674-87 (M-BF₄)⁺.

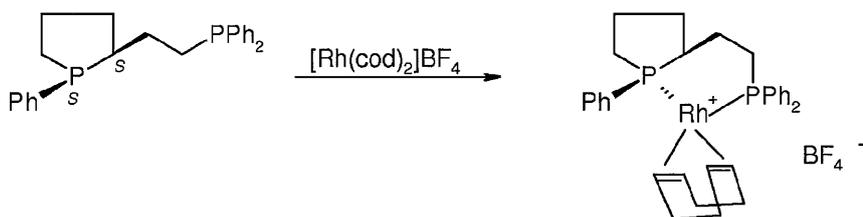
20

【 0 2 5 0 】

f) [(² - 1 , 2 , 5 , 6) - 1 , 5 - シクロオクタジエン] [(S_P , S) - シス - 2 - (ジフェニルホスフィノエチル - P) - (1 - フェニルホスホラン - P)] ロジウム (I) テトラフルオロホウ素酸塩 { [Rh (c o d) ((S_P , S) - シス - P E P)] B F₄ } の調製

【 0 2 5 1 】

【化 8 2】



30

【 0 2 5 2 】

[(² - 1 , 2 , 5 , 6) - 1 , 5 - シクロオクタジエン] [(S_P , S) - シス - 2 - (ジフェニルホスフィノエチル - P) - (1 - フェニルホスホラン - P)] ロジウム (I) テトラフルオロホウ素酸塩を、実施例 2 6 a) に記載した手順に従って、リガンドとしての (S_P , S) - シス - 2 - (2 - ジフェニルホスフィノ) エチル - 1 - フェニルホスホラン及び前駆体としての [Rh (c o d)₂] B F₄ から出発して調製した。収率 9 4 %、橙色の粉末：

40

【 0 2 5 3 】

【表 2 9】

$^1\text{H NMR}$ (300MHz) δ : 1.40-2.80 (m, 20H), 4.20-4.40 (b, 1H), 4.60-4.80 (b, 1H), 5.05-5.20 (b, 1H), 5.40-5.55 (b, 1H), 7.30-7.65 (m, 11H), 7.70-7.95 (m, 4H); $^{31}\text{P NMR}$ (121 MHz) δ : 10.06 (dd, $J= 52.24, J= 144.57$), 22.43 (dd, $J= 52.24, J= 140.93$); ESI MS m/z : 674-87 (M-BF_4) $^+$.

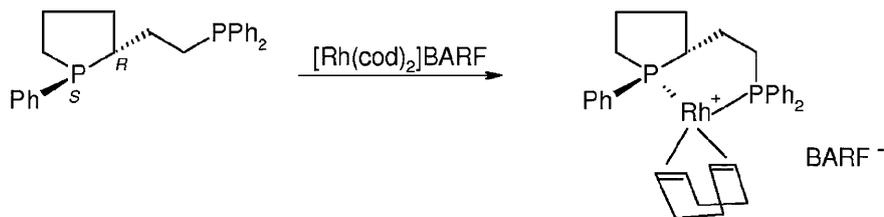
【 0 2 5 4】

g) [($^2 - 1, 2, 5, 6$) - 1, 5 - シクロオクタジエン] [(S_p, R) - トランス - 2 - (2 - ジフェニルホスフィノエチル - P) - (1 - フェニルホスホラン - P)] ロジウム (I) テトラキス [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル] ホウ素酸塩 { [Rh (cod) (S_p, R) - トランス - PEP] BARF } の調製

10

【 0 2 5 5】

【化 8 3】



20

【 0 2 5 6】

[($^2 - 1, 2, 5, 6$) - 1, 5 - シクロオクタジエン] [(S_p, R) - トランス - 2 - (2 - ジフェニルホスフィノエチル - P) - (1 - フェニルホスホラン - P)] ロジウム (I) テトラキス [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル] ホウ素酸塩を、前駆体として [Rh (cod) $_2$] BARF 及び溶媒としてトルエンを用いることを除いて、実施例 2 6 a) に記載した手順に従って調製した。収率 9 5 %、黄色の粉末：

【 0 2 5 7】

【表 3 0】

30

$^1\text{H NMR}$ (300MHz) δ : 1.30-1.65 (m, 3H), 1.70-2.65 (m, 16H), 4.20-4.35 (b, 1H), 4.40-4.50 (b, 1H), 4.55-4.65 (b, 1H), 5.10-5.30 (b, 1H), 7.05-7.32 (m, 4H), 7.35-7.65 (m, 14H), 7.70-7.95 (m, 9H); $^{31}\text{P NMR}$ (121 MHz) δ : 17.15 (dd, $J= 51.02, J= 140.93$), 25.61 (dd, $J= 49.81, J= 136.07$); ESI MS (+) m/z : 587 (M-BARF) $^+$; ESI MS (-) m/z : 863 (BARF) $^-$.

【 0 2 5 8】

水素化の実施例

水素化実験を、以下のとおり実施した。

40

【 0 2 5 9】

グローブボックス内で、磁気攪拌棒を備えた 2 0 mL ガラス管インサートを含むオートクレーブに、水素化基質 (1 mmol)、無水脱気溶媒 (7 mL) および金属錯体触媒前駆体 (0 . 0 1 mmol) を加えた。排気および水素の充填を 1 0 サイクル行った後、オートクレーブをほぼ最初の水素圧まで加圧した。反応混合物を室温で攪拌し、適切な時間の後、オートクレーブを開口し、反応混合物をシリカゲルでろ過して濃縮し、残渣をエナンチオ選択性 GC により分析した。

【 0 2 6 0】

実施例 A

単離された触媒前駆体 : [Rh (配位子) (cod)] S b F $_6$ を (配位子としての ci

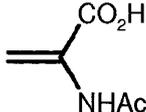
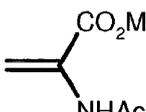
50

s - P E P、trans - P E P、(S_p , R , R) - M e - P E Pおよび(S_p , R , S) - M e - P E Pと共に)用いた - アセトアミドアクリル酸および - アセトアミドアクリル酸メチルそれぞれの水素化

【 0 2 6 1 】

【表 3 1】

表 A

基質	配位子	溶媒	%変換率 [#]	%ee [#] (配置)*
	(S _B ,S)-cis-PEP	MeOH	100	30 (S)
	(S _B ,R)-trans-PEP	MeOH	100	< 1 (S)
	(S _B ,S)-cis-PEP	MeOH	100	30 (S)
	(S _B ,R)-trans-PEP	MeOH	100	< 1 (S)
	(S _B ,R,R)-Me-PEP	THF	100	31 (S)
	(S _B ,R,S)-Me-PEP	THF	100	77 (R)
	(S _B ,S)-cis-PEP	MeOH	100	23 (S)
	(S _B ,R)-trans-PEP	MeOH	100	8 (R)
	(S _B ,S)-cis-PEP	THF	100	15 (R)
	(S _B ,R)-trans-PEP	THF	100	13 (R)
	(S _B ,R,R)-Me-PEP	MeOH	100	11 (S)
	(S _B ,R,R)-Me-PEP	THF	100	12 (S)
	(S _B ,R,S)-Me-PEP	THF	100	67 (R)

10

20

30

【 0 2 6 2 】

反応は全て、基質濃度 0 . 1 4 M および触媒 1 mol % で、室温で実施した。反応は、3 時間で完了させた。 # エナンチオ識別 GC (enantioidiscriminating GC) により測定した。 * 旋光のサインを報告されたデータと比較することにより、絶対配置を割当てた。

40

【 0 2 6 3 】

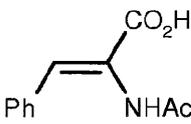
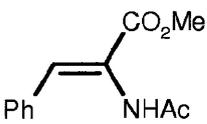
実施例 B

単離された触媒前駆体 : [Rh (配位子) (c o d)] S b F₆ を (配位子としての c i s - P E P、trans - P E P、(S_p , R , R) - M e - P E P および (S_p , R , S) - M e - P E P と共に) 用いた - アセトアミド桂皮酸および - アセトアミド桂皮酸メチルそれぞれの水素化

【 0 2 6 4 】

【表 3 2】

表 B

基質	配位子	溶媒	%変換率 [#]	%ee [#] (配置)*
	<i>(S_p,S)</i> - <i>cis</i> -PEP	MeOH	100	24 (<i>S</i>)
	<i>(S_p,R)</i> - <i>trans</i> -PEP	MeOH	100	34 (<i>S</i>)
	<i>(S_p,R,R)</i> -Me-PEP	THF	100	53 (<i>S</i>)
	<i>(S_p,R,S)</i> -Me-PEP	THF	100	39 (<i>R</i>)
	<i>(S_p,S)</i> - <i>cis</i> -PEP	MeOH	100	3 (<i>R</i>)
	<i>(S_p,R)</i> - <i>trans</i> -PEP	MeOH	100	25 (<i>S</i>)
	<i>(S_p,S)</i> - <i>cis</i> -PEP	THF	100	10 (<i>R</i>)
	<i>(S_p,R)</i> - <i>trans</i> -PEP	THF	100	22 (<i>S</i>)
	<i>(S_p,R,R)</i> -Me-PEP	THF	100	26 (<i>S</i>)
	<i>(S_p,R,S)</i> -Me-PEP	THF	100	25 (<i>R</i>)

10

20

【0265】

反応は全て、基質濃度 0.14 M および触媒 1 mol % で、室温で実施した。反応は、3 時間で完了させた。# エナンチオ識別 GC により測定した。* 旋光のサインを報告されたデータと比較することにより、絶対配置を割当てた。

30

【0266】

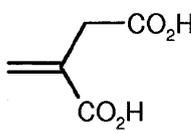
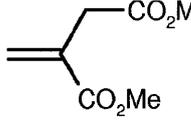
実施例 C

単離された触媒前駆体：[Rh(配位子)(cod)]SbF₆を(配位子としての*cis*-PEP、*trans*-PEP、(*S_p,R,R*)-Me-PEP および (*S_p,R,S*)-Me-PEP と共に)用いたイタコン酸およびイタコン酸ジメチルそれぞれの水素化

【0267】

【表 3 3】

表 C

基質	配位子	溶媒	%変換率 [#]	%ee [#] (配置)*
	<i>(S_p,S)</i> -cis-PEP	MeOH	100	71 (<i>S</i>)
	<i>(S_p,R)</i> -trans-PEP	MeOH	100	52 (<i>S</i>)
	<i>(S_p,R,R)</i> -Me-PEP	MeOH	100	71 (<i>S</i>)
	<i>(S_p,R,R)</i> -Me-PEP	THF	100	87 (<i>S</i>)
	<i>(S_p,R,S)</i> -Me-PEP	THF	100	55 (<i>S</i>)
	<i>(S_p,S)</i> -cis-PEP	MeOH	100	77 (<i>S</i>)
	<i>(S_p,R)</i> -trans-PEP	MeOH	100	50 (<i>S</i>)
	<i>(S_p,S)</i> -cis-PEP	THF	100	70 (<i>S</i>)
	<i>(S_p,R)</i> -trans-PEP	THF	100	72 (<i>S</i>)
	<i>(S_p,R,R)</i> -Me-PEP	MeOH	100	85 (<i>S</i>)
	<i>(S_p,R,R)</i> -Me-PEP	THF	100	90 (<i>S</i>)
	<i>(S_p,R,S)</i> -Me-PEP	THF	100	63 (<i>S</i>)

10

20

30

【0268】

反応は全て、基質濃度 0.14 M および触媒 1 mol % で、室温で実施した。反応は、3 時間で完了させた。* エナンチオ識別 GC により測定した。* 旋光のサインを報告されたデータと比較することにより、絶対配置を割当てた。

【0269】

実施例 D

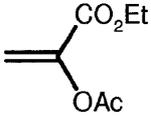
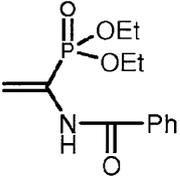
単離された触媒前駆体：[Rh(配位子)(cod)]SbF₆ を(配位子としての cis-PEP、trans-PEP、(*S_p,R,R*)-Me-PEP および (*S_p,R,S*)-Me-PEP と共に) 用いた - アセトキシアクリル酸エチルおよび 1-ベンジルアミノ-1-エタンホスホン酸ジエチルそれぞれの水素化

40

【0270】

【表 3 4】

表 D

基質	配位子	溶媒	%変換率 [#]	%ee [#] (配置)*
	<i>(S_p,S)</i> - <i>cis</i> -PEP	MeOH	100	53 (<i>R</i>)
	<i>(S_p,R)</i> - <i>trans</i> -PEP	MeOH	99	7 (<i>R</i>)
	<i>(S_p,R,R)</i> -Me-PEP	THF	98	32 (<i>S</i>)
	<i>(S_p,R,S)</i> -Me-PEP	THF	94	15 (<i>R</i>)
	<i>(S_p,S)</i> - <i>cis</i> -PEP	MeOH	100	34 (nd)
	<i>(S_p,R)</i> - <i>trans</i> -PEP	MeOH	100	19 (nd)
	<i>(S_p,R,R)</i> -Me-PEP	THF	100	20 (nd)
	<i>(S_p,R,S)</i> -Me-PEP	THF	100	30 (nd)

10

20

【0271】

反応は全て、基質濃度 0.14 M および触媒 1 mol % で、室温で実施した。反応は、3 時間で完了させた。# エナンチオ識別 GC により測定した。* 旋光のサインを報告されたデータと比較することにより、絶対配置を割当てた。

【0272】

実施例 E

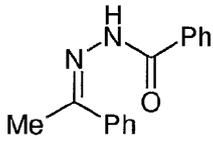
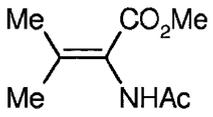
単離された触媒前駆体：[Rh(配位子)(cod)]SbF₆ を (配位子としての *cis*-PEP、*trans*-PEP、(*S_p,R,R*)-Me-PEP および (*S_p,R,S*)-Me-PEP と共に) 用いたアセトフェノン N-ベンゾイルヒドラゾンおよび (アセチルアミノ)-ジメチルアクリル酸それぞれの水素化

30

【0273】

【表 3 5】

表 E

基質	配位子	溶媒	%変換率 [#]	%ee [#] (配置)*
	<i>(S_B,S)</i> -cis-PEP	MeOH	40 [^]	29 [^] (<i>S</i>)
	<i>(S_B,R)</i> -trans-PEP	THF	100 [^]	46 [^] (<i>S</i>)
	<i>(S_B,R,R)</i> -Me-PEP	THF	99 [^]	55 [^] (<i>S</i>)
	<i>(S_B,R,S)</i> -Me-PEP	THF	99 [^]	50 [^] (<i>S</i>)
	<i>(S_B,S)</i> -cis-PEP	MeOH	100	64 (<i>S</i>)
	<i>(S_B,R)</i> -trans-PEP	THF	100	< 1 (<i>R</i>)
	<i>(S_B,R,R)</i> -Me-PEP	THF	100	33 (<i>R</i>)
	<i>(S_B,R,S)</i> -Me-PEP	THF	100	36 (<i>S</i>)

10

20

【0274】

反応は全て、基質濃度 0.14 M および触媒 1 mol % で、室温で実施した。反応は、3 時間で完了させた。* エナンチオ識別 GC により測定した。エナンチオ識別 HPLC により測定した。* 旋光のサインを報告されたデータと比較することにより、絶対配置を割当てた。

【0275】

実施例 F

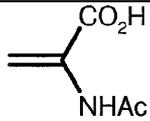
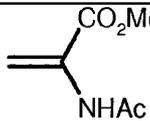
単離された触媒前駆体：[Rh(配位子)(cod)]BF₄ を (配位子としての cis-PEP および trans-PEP と共に) 用いた - アセトアミドアクリル酸および - アセトアミドアクリル酸メチルそれぞれの水素化

30

【0276】

【表 3 6】

表 F

基質	配位子	%変換率 [#]	%ee [#] (配置)*
	<i>(S_B,S)</i> -cis-PEP	100	22 (<i>S</i>)
	<i>(S_B,R)</i> -trans-PEP	100	<1 (<i>S</i>)
	<i>(S_B,S)</i> -cis-PEP	100	28 (<i>S</i>)
	<i>(S_B,R)</i> -trans-PEP	100	9 (<i>R</i>)

40

【0277】

50

反応は全て、メタノール中の基質濃度 0.14 M、および触媒 1 mol% で、室温で実施した。反応は、3 時間で完了させた。# エナンチオ識別 GC により測定した。* 旋光のサインを報告されたデータと比較することにより、絶対配置を割当てた。

【0278】

実施例 G

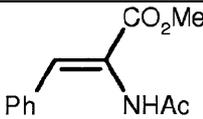
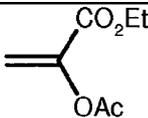
単離された触媒前駆体：[Rh(配位子)(cod)]BF₄ を(配位子としての cis-PEP および trans-PEP と共に)用いた - アセトアミド桂皮酸メチルおよび - アセトキシアクリル酸エチルそれぞれの水素化

【0279】

【表37】

10

表 G

基質	配位子	%変換率#	%ee# (配置)*
	(S _P ,S)-cis-PEP	100	13 (S)
	(S _P ,R)-trans-PEP	100	25 (S)
	(S _P ,S)-cis-PEP	99	54 (R)
	(S _P ,R)-trans-PEP	99	7 (R)

20

【0280】

反応は全て、メタノール中の基質濃度 0.14 M、および触媒 1 mol% で、室温で実施した。反応は、3 時間で完了させた。# エナンチオ識別 GC により測定した。* 旋光のサインを報告されたデータと比較することにより、絶対配置を割当てた。

【0281】

30

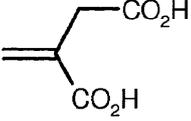
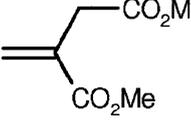
実施例 H

単離された触媒前駆体：[Rh(配位子)(cod)]SbF₄ を(配位子としての cis-PEP および trans-PEP と共に)用いたイタコン酸およびイタコン酸ジメチルそれぞれの水素化

【0282】

【表 3 8】

表 H

基質	配位子	%変換率 [#]	%ee [#] (配置) [*]
	(<i>S_B</i> , <i>S</i>)- <i>cis</i> -PEP	100	58 (<i>S</i>)
	(<i>S_B</i> , <i>S</i>)- <i>cis</i> -PEP	100	58 (<i>S</i>)
	(<i>S_B</i> , <i>R</i>)- <i>trans</i> -PEP	100	49 (<i>S</i>)
	(<i>S_B</i> , <i>S</i>)- <i>cis</i> -PEP	100	57 (<i>S</i>)
	(<i>S_B</i> , <i>R</i>)- <i>trans</i> -PEP	100	50 (<i>S</i>)

10

【0283】

反応は全て、メタノール中の基質濃度 0.14 M、および触媒 1 mol% で、室温で実施した。反応は、3 時間で完了させた。[#] エナンチオ識別 GC により測定した。^{*} 旋光のサインを報告されたデータと比較することにより、絶対配置を割当てた。

20

【0284】

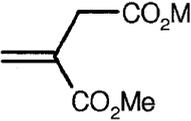
実施例 I

[Rh(cod)(S_p, R)-(trans-PEP)]BARF を触媒前駆体として用いたイタコン酸ジメチルの水素化

【0285】

【表 3 9】

表 I

基質	溶媒	%変換率 [#]	%ee [#] (配置) [*]
	MeOH	100	50 (<i>S</i>)
	THF	100	72 (<i>S</i>)
	CH ₂ Cl ₂	100	65 (<i>S</i>)
	トルエン	79	22 (<i>S</i>)
	EtOAc	100	70 (<i>S</i>)

30

40

【0286】

反応は全て、基質濃度 0.14 M および触媒 1 mol% で、室温で実施した。反応は、3 時間で完了させた。[#] エナンチオ識別 GC により測定した。^{*} 旋光のサインを報告されたデータと比較することにより、絶対配置を割当てた。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2006/067677

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07F9/6568 C07F15/00 C07B53/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07F C07B		
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) EPO-Internal, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03/042135 A2 (PENN STATE RES FOUND [US]) 22 May 2003 (2003-05-22) the whole document	1-23
X	WO 2004/050669 A (HOFFMANN LA ROCHE [CH]) 17 June 2004 (2004-06-17) the whole document	1-23
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input checked="" type="checkbox"/> See patent family 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 claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring 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		*I* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be 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. *&* document member of the same patent family
Date of the actual completion of the International search	Date of mailing of the International search report	
19 February 2007	07/03/2007	
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Bader, Karl Günther	

International Application No. PCT/EP2006 /067677

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box II.2

Claims Nos.: 24

The claim does not contain any technical teaching, thus it is not clear what it is referring to within the meaning of Art. 5 and 6 PCT.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure. If the application proceeds into the regional phase before the EPO, the applicant is reminded that a search may be carried out during examination before the EPO (see EPO Guideline C-VI, 8.5), should the problems which led to the Article 17(2) declaration be overcome.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2006/067677**Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. Claims Nos.: 24
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210

3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.

2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2006/067677

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
WO 03042135	A2	22-05-2003	AU 2002363788 A1	26-05-2003
			CA 2466449 A1	22-05-2003
			CN 1608074 A	20-04-2005
			EP 1451133 A2	01-09-2004
			JP 2005509012 T	07-04-2005
WO 2004050669	A	17-06-2004	AU 2003288125 A1	23-06-2004
			CA 2505940 A1	17-06-2004
			CN 1717410 A	04-01-2006
			JP 2006508155 T	09-03-2006
			US 2004110975 A1	10-06-2004

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
C 0 7 C 67/303 (2006.01)	C 0 7 C 67/303	
C 0 7 C 69/34 (2006.01)	C 0 7 C 69/34	
C 0 7 C 69/67 (2006.01)	C 0 7 C 69/67	
C 0 7 C 249/16 (2006.01)	C 0 7 C 249/16	
C 0 7 C 251/86 (2006.01)	C 0 7 C 251/86	
B 0 1 J 31/24 (2006.01)	B 0 1 J 31/24	Z
C 0 7 F 9/40 (2006.01)	C 0 7 F 9/40	D
C 0 7 F 15/00 (2006.01)	C 0 7 F 15/00	B
C 0 7 B 61/00 (2006.01)	C 0 7 B 61/00	3 0 0

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

- (72) 発明者 イディンク, ハンス
ドイツ国、7 9 6 1 8 ラインフェルデン、アウグステルシュトラッセ 5 デー
- (72) 発明者 クップファー, エルンスト
スイス国、ツェーハー - 8 0 0 6 チューリッヒ、ハトラウプシュトラッセ 4 3
- (72) 発明者 ローリー, ブルーノ
スイス国、ツェーハー - 4 1 5 3 ラйнаッハ・ベーエル、シェルテンシュトラッセ 5
- (72) 発明者 ピエトルシエヴィチ, カジミエーシュ・ミハウ
ポーランド国、ペエル - 2 0 - 0 3 2 ルプリン、ウル・ランギエヴィッツ 3 エム 2 4
- (72) 発明者 プエンテナー, クルト
スイス国、ツェーハー - 4 0 5 2 バーゼル、ゲラートシュトラッセ 1 3 5
- (72) 発明者 スカローン, ミケランジェロ
スイス国、ツェーハー - 4 1 2 7 ビルスフェルデン、バースラーシュトラッセ 1 4
- (72) 発明者 スヴィエルクズィンスカ, ヴィオレタ
ポーランド国、ペエル - 3 7 - 2 0 5 ザルジェチェ、シェンナウ 1 7 9
- (72) 発明者 ヴィルツ, ベアト
スイス国、ツェーハー - 4 1 5 3 ラйнаッハ・ベーエル、フーバッカーヴェーク 1 0

F ターム(参考) 4G169 AA06 AA08 BA21A BA21B BA27A BA27B BC71A BC71B BD03A BD03B
BD15A BD15B BE27A BE27B CB02 CB57 DA02
4H006 AA02 AC11 BA24 BA48 BE20 BS10 BT12 KA31
4H039 CA12 CA60 CB10 CB20
4H050 AA01 AA02 AB40 AC20 WA19 WA26 WB16 WB21

【要約の続き】

⁷ は、アルキル、アリアルまたは NR^8R^8 であり； R^8 および R^8 は、互いに独立して、水素、アルキルまたはアリアルである) で示される新規なホスフィン配位子、そのような配位子の金属錯体、および不斉反応における触媒としてのそのような金属錯体の使用に関する。