

(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2014-527534

(P2014-527534A)

(43) 公表日 平成26年10月16日(2014.10.16)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07F 9/50 (2006.01)	C O 7 F 9/50 C S P	4 G 1 6 9
C07F 15/00 (2006.01)	C O 7 F 15/00 E	4 H 0 0 6
C07B 53/00 (2006.01)	C O 7 B 53/00 B	4 H 0 3 9
C07B 57/00 (2006.01)	C O 7 B 57/00 3 4 6	4 H 0 5 0
C07C 57/30 (2006.01)	C O 7 C 57/30	

審査請求 有 予備審査請求 未請求 (全 37 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2014-527472 (P2014-527472)	(71) 出願人	514049667 浙江九洲薬業股▲ふん▼有限公司 中国浙江省台州市椒江区外沙路99号
(86) (22) 出願日	平成24年7月27日 (2012.7.27)	(74) 代理人	110000796 特許業務法人三枝国際特許事務所
(85) 翻訳文提出日	平成26年2月26日 (2014.2.26)	(72) 発明者	周其林 中国天津市衛津94号南開大学元素有機化学研究所
(86) 国際出願番号	PCT/CN2012/079257	(72) 発明者	朱守非 中国天津市衛津94号南開大学元素有機化学研究所
(87) 国際公開番号	W02013/029446	(72) 発明者	余艶波 中国天津市衛津94号南開大学元素有機化学研究所
(87) 国際公開日	平成25年3月7日 (2013.3.7)		
(31) 優先権主張番号	201110252000.7		
(32) 優先日	平成23年8月31日 (2011.8.31)		
(33) 優先権主張国	中国 (CN)		

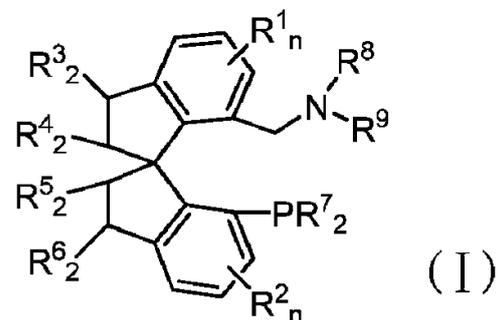
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 スピロベンジルアミン-ホスフィン及びその製造方法並びにその使用

(57) 【要約】

本発明はスピロベンジルアミン-ホスフィン及びその製造方法並びにその使用に関する。式(I)で表される構造を有する化合物であって、ここで、 $n = 0 \sim 3$; R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 の値は請求項1で定義された通りである。置換される7-トリフルオロメシルオキシ-7'-ジアルールホスフィノ-1,1'-スピロジヒドロインデンを出発原料として、2段階又は3段階反応を経て合成される。当該新規のスピロベンジルアミン-ホスフィンはイリジウム前駆体と錯体を形成し、さらにイオン交換を経て、異なるアニオンを含むイリジウム/スピロベンジルアミン-ホスフィン錯体を得ることができる。本発明にかかるスピロベンジルアミン-ホスフィンのイリジウム錯体は多種の置換アクリル酸の不斉水素化反応を触媒でき、極めて高い活性及びエナンチオ選択性を示し、良好な産業見通しを有する。

【化1】

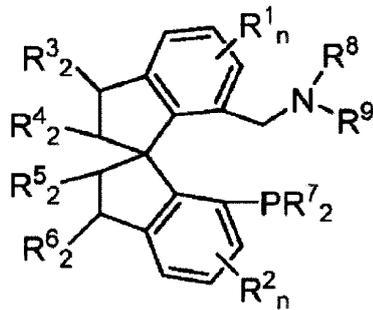


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) で表される構造を有する化合物であることを特徴とするスピロベンジルアミン-ホスフィン。

【化 1】



(I)

10

(ここで、 $n = 0 \sim 3$; R^1 、 R^2 はそれぞれ H、 $C_1 \sim C_8$ アルキル基、ハロアルキル基、 $C_1 \sim C_8$ アルコキシ基、 $C_2 \sim C_8$ アシルオキシ基、 $C_1 \sim C_8$ アシル基、 $C_2 \sim C_8$ エステル基、($C_1 \sim C_8$ アシル基)アミノ基、ジ($C_1 \sim C_8$ アルキル基)アミノ基、ハロゲン、フェニル基、置換されるフェニル基、ナフチル基、置換されるナフチル基、フリル基、又はチエニル基であり; 或いは $n = 2$ のとき、縮合脂肪環又は縮合芳香環である。 R^1 と R^2 は同一でも異なってもよい。

20

R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 はそれぞれ H、 $C_1 \sim C_8$ アルキル基、ハロアルキル基、 $C_1 \sim C_8$ アルコキシ基、 $C_2 \sim C_8$ アシルオキシ基、 $C_1 \sim C_8$ アシル基、 $C_2 \sim C_8$ エステル基、($C_1 \sim C_8$ アシル基)アミノ基、ジ($C_1 \sim C_8$ アルキル基)アミノ基、ハロゲン、フェニル基、置換されるフェニル基、ナフチル基、置換されるナフチル基、フリル基、チエニル基であり; 或いは $R^3 \sim R^4$ 、 $R^5 \sim R^6$ は縮合脂肪環又は芳香環である。 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 は同一でも異なってもよい。

R^7 は $C_1 \sim C_8$ アルキル基、フェニル基、置換されるフェニル基、ナフチル基、置換されるナフチル基、フリル基、又はチエニル基である。

R^8 、 R^9 はそれぞれ H、 $C_1 \sim C_8$ アルキル基、ベンジル基、置換されるベンジル基、フェニル基、置換されるフェニル基、ナフチル基、置換されるナフチル基、フリル基、又はチエニル基である。 R^8 と R^9 は同一でも異なってもよい。

30

前記置換されるフェニル基又はナフチル基において、置換基は $C_1 \sim C_8$ アルキル基、 $C_1 \sim C_8$ アルコキシ基、水酸基、 $C_2 \sim C_8$ アシルオキシ基、ハロゲン、アミノ基、($C_1 \sim C_8$ アシル基)アミノ基、ジ($C_1 \sim C_8$ アルキル基)アミノ基、 $C_1 \sim C_8$ アシル基、 $C_2 \sim C_8$ エステル基の 1 種又は複数種である。置換基の数は $0 \sim 5$ である。)

【請求項 2】

前記 $C_1 \sim C_8$ アルキル基はメチル基、エチル基、 n -プロピル基、イソプロピル基、 n -ブチル基、イソブチル基、 s -ブチル基、 t -ブチル基、 n -ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、 s -ペンチル基、 t -ペンチル基、 n -ヘキシル基、イソヘキシル基、ネオヘキシル基、 s -ヘキシル基、 t -ヘキシル基、 n -ヘプチル基、イソヘプチル基、ネオヘプチル基、 s -ヘプチル基、 t -ヘプチル基、 n -オクチル基、イソオクチル基、ネオオクチル基、 s -オクチル基又は t -オクチル基であり、

40

前記 $C_1 \sim C_8$ アルコキシ基は、メトキシ基、エトキシ基、 n -プロポキシ基、イソプロポキシ基、 n -ブトキシ基、イソブトキシ基、 s -ブトキシ基、 t -ブトキシ基、 n -ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基、ネオペンチルオキシ基、 s -ペンチルオキシ基、 t -ペンチルオキシ基、 n -ヘキシルオキシ基、イソヘキシルオキシ基、ネオヘキシルオキシ基、 s -ヘキシルオキシ基、 t -ヘキシルオキシ基、 n -ヘプチルオキシ基、イソヘプチルオキシ基、ネオヘプチルオキシ基、 s -ヘプチルオキシ基、 t -ヘプチルオキシ基、 n -オクチルオキシ基、イソオクチルオキシ基、ネオオクチルオキシ基、 s -オクチルオキシ基又は t -オクチルオキシ基であり、

50

前記 C₁ ~ C₈ アシル基は、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、n - ブチリル基、イソブチリル基、n - パレリル基、イソパレリル基、s - パレリル基、ネオパレリル基、n - ヘキサノイル基、イソヘキサノイル基、ネオヘキサノイル基、s - ヘキサノイル基、n - ヘプタノイル基、イソヘプタノイル基、ネオヘプタノイル基、s - ヘプタノイル基、n - オクタノイル基、イソオクタノイル基、ネオオクタノイル基、s - オクタノイル基、1 - シクロプロピルホルミル基、1 - シクロブチルホルミル基、1 - シクロペンチルホルミル基、1 - シクロヘキシルホルミル基又は 1 - シクロヘプチルホルミル基であり；

前記 C₂ ~ C₈ アシルオキシ基は、アセチルオキシ基、プロピオニルオキシ基、n - ブチリルオキシ基、イソブチリルオキシ基、n - パレリルオキシ基、イソパレリルオキシ基、s - パレリルオキシ基、ネオパレリルオキシ基、n - ヘキサノイルオキシ基、イソヘキサノイルオキシ基、ネオヘキサノイルオキシ基、s - ヘキサノイルオキシ基、n - ヘプタノイルオキシ基、イソヘプタノイルオキシ基、ネオヘプタノイルオキシ基、s - ヘプタノイルオキシ基、n - オクタノイルオキシ基、イソオクタノイルオキシ基、ネオオクタノイルオキシ基、s - オクタノイルオキシ基、1 - シクロプロピルホルミルオキシ基、1 - シクロブチルホルミルオキシ基、1 - シクロペンチルホルミルオキシ基、1 - シクロヘキシルホルミルオキシ基又は 1 - シクロヘプチルホルミルオキシ基であり、

前記 C₂ ~ C₈ エステル基は、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、n - ペンチルオキシカルボニル基、イソペンチルオキシカルボニル基、ネオペンチルオキシカルボニル基、s - ペンチルオキシカルボニル基、t - ペンチルオキシカルボニル基、シクロペンチルオキシカルボニル基、n - ヘキシルオキシカルボニル基、イソヘキシルオキシカルボニル基、ネオヘキシルオキシカルボニル基、s - ヘキシルオキシカルボニル基、t - ヘキシルオキシカルボニル基、シクロヘキシルオキシカルボニル基、n - ヘプチルオキシカルボニル基、イソヘプチルオキシカルボニル基、ネオヘプチルオキシカルボニル基、s - ヘプチルオキシカルボニル基、t - ヘプチルオキシカルボニル基又はシクロヘプチルオキシカルボニル基であり、

前記ハロアルキル基は、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素を含むハロアルキル基であることを特徴とする請求項 1 に記載のスピロベンジルアミン - ホスフィン。

【請求項 3】

同じ化学構造一般式を有するが、異なる立体構造及び旋光性を持つラセミ体、D 体及び L 体を含むことを特徴とする請求項 1 に記載のスピロベンジルアミン - ホスフィン。

【請求項 4】

7 - アミノメチル - 7' - ジ(3, 5 - ジ - t - ブチルフェニル)ホスフィノ - 1, 1' - スピロジヒドロインデン、

7 - アミノメチル - 7' - ジフェニルホスフィノ - 1, 1' - スピロジヒドロインデン、

7 - アミノメチル - 7' - ジ(4 - メチルフェニル)ホスフィノ - 1, 1' - スピロジヒドロインデン、

7 - アミノメチル - 7' - ジ(4 - メトキシフェニル)ホスフィノ - 1, 1' - スピロジヒドロインデン、

7 - アミノメチル - 7' - ジ(3, 5 - ジメチルフェニル)ホスフィノ - 1, 1' - スピロジヒドロインデン

N - メチル - 7 - アミノメチル - 7' - ジ(3, 5 - ジ - t - ブチルフェニル)ホスフィノ - 1, 1' - スピロジヒドロインデン、

N - ベンジル - 7 - アミノメチル - 7' - ジ(3, 5 - ジ - t - ブチルフェニル)ホスフィノ - 1, 1' - スピロジヒドロインデンであることを特徴とする請求項 1 に記載のスピロベンジルアミン - ホスフィン。

【請求項 5】

置換される 7 - トリフルオロメチルオキシ - 7' - ジアリアルホスフィノ - 1, 1' - スピロジヒドロインデン 1 を出発原料として、まず、パラジウム触媒によるシアノ化反応により中間体 2 を製造するステップと、

10

20

30

40

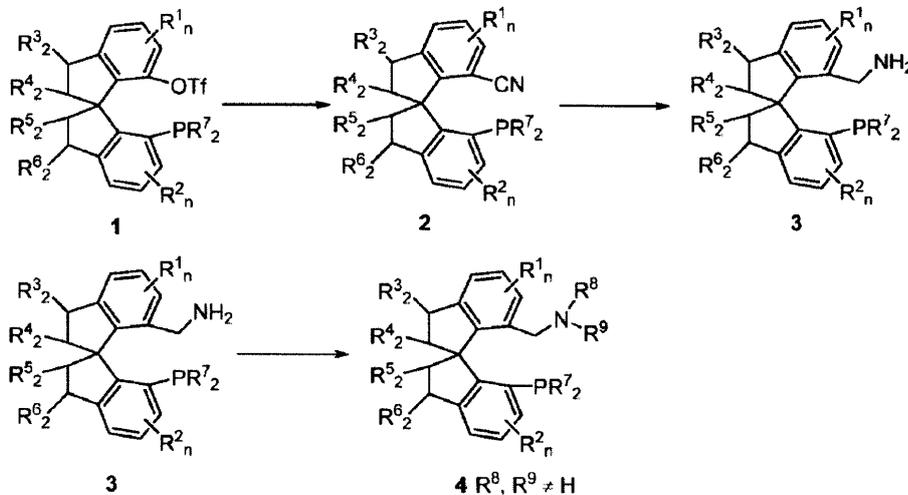
50

還元剤の作用下で、シアノ化合物 2 から R^8 と R^9 は同時に H であるスピロベンジルアミン - ホスフィン 3 を得るステップと、

スピロベンジルアミン - ホスフィン 3 のアミノ基に置換反応を行って、 R^8 と R^9 は同時に H であることではない他のスピロベンジルアミン - ホスフィンを製造するステップとを含むことを特徴とする請求項 1 に記載のスピロベンジルアミン - ホスフィンの製造方法であって、

具体的な反応は以下の通りである。

【化 2】



10

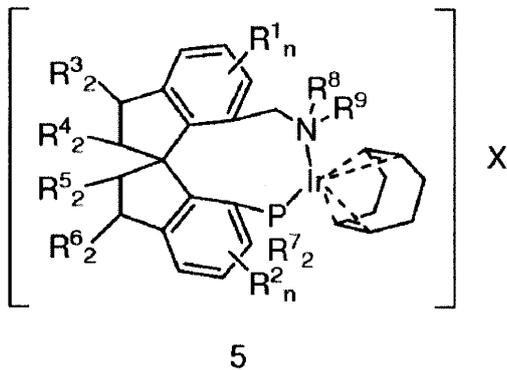
20

(ここで、 $n = 0 \sim 3$ である。 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 の値は請求項 1 で定義された通りである。)

【請求項 6】

以下のような構造式を有することを特徴とする請求項 1 に記載のスピロベンジルアミン - ホスフィンから製造されるイリジウム錯体。

【化 3】



30

(ここで、

【化 4】



40

はシクロオクタジエンである。 $n = 0 \sim 3$ である。 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 の値は請求項 1 で定義された通りである。 X はハロゲン、 $C_1 \sim C_8$ のカルボン酸イオン、硫酸イオン、テトラ(3,5-ピストリフルオロメチルフェニル)ホウ素酸イオン、テトラ(ペンタフルオロフェニル)ホウ素酸イオン、テトラ(パーフルオロ-*t*-ブトキシ)アルミニウムイオン、テトラ(ヘキサフルオロイソプロポキシ)アルミニウムイオン、ヘキサフルオロリン酸イオン、ヘキサフルオロアンチモン酸イオン、過塩素酸イオン、テトラフルオロホウ素酸イオン、又はトリフルオロメタンスルホン酸

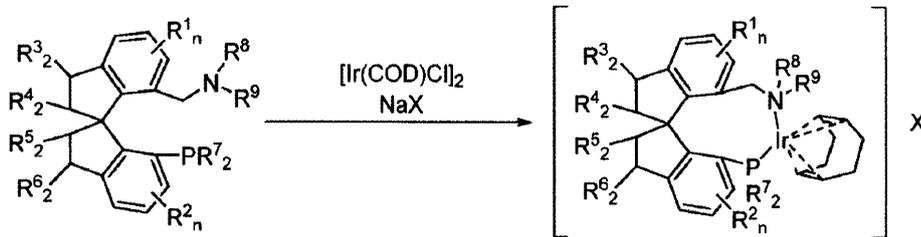
50

イオンである。シクロオクタジエン配位子はエチレン、ノルボルナジエンで置換されても良い。)

【請求項 7】

ジクロロメタン、トリクロロメタン又は 1, 2 - ジクロロエタンの 1 種又は複数種の有機溶媒に、10 ~ 50 で、スピロベンジルアミン - ホスフィンとイリジウム前駆体は錯体を形成し、X が Cl であるスピロベンジルアミン - ホスフィンのイリジウム錯体を製造し、さらに、アニオン交換により異なるアニオンを有するスピロベンジルアミン - ホスフィンのイリジウム錯体を得ることを特徴とする請求項 6 に記載のスピロベンジルアミン - ホスフィンのイリジウム錯体の製造方法。

【化 5】

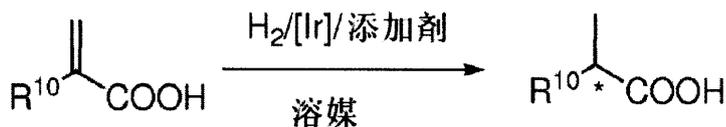


(ここで、 $n = 0 \sim 3$ である。 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、X の値は請求項 6 で定義された通りである。COD は 1, 5 - シクロオクタジエンである。シクロオクタジエン配位子はエチレン、ノルボルナジエンで置換されても良い。ナトリウム塩は対応するカリウム塩、アンモニウム塩、銀塩又はタリウム塩で置換されても良い。)

【請求項 8】

触媒として - 置換アクリル酸の不斉水素化に用いられることを特徴とする請求項 6 に記載のスピロベンジルアミン - ホスフィンのイリジウム錯体の使用。

【化 6】



(ここで、[Ir] は請求項 6 に記載のスピロベンジルアミン - ホスフィンのイリジウム錯体である。 R^{10} は $C_1 \sim C_8$ アルキル基、ハロアルキル基、ベンジル基、フェニルエチル基、フェニル基、置換されるフェニル基、ナフチル基、置換されるナフチル基、フリル基、チエニル基、 $C_1 \sim C_8$ アルコキシ基、フェニルメトキシ基、フェノキシ基である。* で表記される場所はキラル中心である。)

【請求項 9】

触媒と基質とを反応釜の内管に加え、添加剤と溶媒を加え、反応釜を密閉して水素ガスで 3 ~ 10 回置換し、所定の圧力まで水素ガスを導入し、所定の温度で反応終了まで攪拌することを特徴とする請求項 8 に記載の使用。

【請求項 10】

前記触媒による水素化反応の条件は、使用される溶媒が $C_1 \sim C_6$ のアルコール類であり、触媒の使用量が 0.001 ~ 1 mol %、基質の濃度が 0.001 ~ 10.0 M であり、添加剤がイソプロピルアミン、*t*-ブチルアミン、ジメチルアミン、ジエチルアミン、ジイソプロピルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、1, 8 - ジアザビシクロ[5, 4, 0]ウンデカ - 7 - エン、1, 4 - ジアザビシクロ[2, 2, 2]オクタン、水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、重炭酸ナトリウム、*t*-ブタノールナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、重炭酸カリウム、*t*-ブタノールカリウム、水酸化セシウム、炭酸セシウムの 1 種又は複数種であり、反応温度が 0 ~ 100 であり、水素ガスの圧力が 0.1 ~ 10 MPa であり、10 分間 ~ 48 時間反応することを特徴とする請求項 8 に記載の使用。

10

20

30

40

50

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本願は、2011年8月31日に中国特許庁に提出した、出願番号が201110252000.7、発明の名称が「スピロベンジルアミン - ホスフィン及びその製造方法並びにその使用」である中国特許出願の優先権を主張し、その全ての内容を本願に援引している。

【0002】

本発明は新規のスピロベンジルアミン - ホスフィン及びその製造方法並びにその使用に関する。具体的には、置換される7 - トリフルオロメシルオキシ - 7' - ジアリアルホスフィノ - 1, 1' - スピロジヒドロインデンを出発原料として、2段階又は3段階反応を経て、本発明にかかる新規のスピロベンジルアミンを合成する。当該新規のスピロベンジルアミン - ホスフィンとイリジウム前駆体は錯体を形成し、さらにイオン交換を経て、異なるアニオンを含むイリジウム/スピロベンジルアミン - ホスフィン錯体を得ることができる。当該新規のスピロベンジルアミン - ホスフィンのイリジウム錯体は多種の - 置換アクリル酸の不斉水素化反応を触媒でき、極めて高い活性及びエナンチオ選択性を示し、良好な産業見通しを有する。

10

【背景技術】

【0003】

遷移金属触媒による不斉合成は今の有機合成化学の研究分野でのホットスポットである (Ohkuma, .; Kitamura, .; Noyori, R. *Catalytic Asymmetric Synthesis*, Wiley, New York, 2000)。触媒的不斉合成のキーはキラル触媒の合成である。キラル触媒の合成は、その核心がキラル配位子の合成であり、キラル配位子はキラル触媒が不斉制御を生じる根源であるためである。新規のキラル配位子及び触媒を設計・合成することは、触媒的不斉合成が発展する原動力である。

20

【0004】

キラルカルボン酸は医薬品及び天然物の合成に広く用いられ、重要な合成のブロックである。その中で、 - アリアル置換プロピオン酸、例えばナプロキセン及びイブプロフェンは、今の世の中で広く用いられる非ステロイド性鎮痛抗炎症薬である。高効率、高選択性で光学活性 - 置換プロピオン酸を合成する方法を発展するのは、重要な応用価値を有する。遷移金属触媒による - 置換アクリル酸の不斉水素化は、この類の化合物を得る最も直接的かつ最も効果的な方法の一つである。過去数十年間で、遷移金属触媒による - 置換アクリル酸の不斉水素化について多くの研究が行われていて、いくつかの有効なキラル配位子及び触媒が開発される。今まで、 - 置換アクリル酸の不斉水素化において、最良の結果を得るものは軸不斉ジホスフィン配位子とルテニウムとの錯体触媒であるが、この類の触媒は、一般に、良い結果を与えるために水素ガスの圧力が6 MPa以上である必要があり、水素ガスの圧力を低下させれば、反応の活性及びエナンチオ選択性はそれに伴って低下することがある。(I. Ohta, .; Takaya, .; Kitamura, .; Nagai, .; Noyori, R. *J. Org. Chem.* 1987, 52, 3174; 2. Chan, A. S. C; Laneman, S. A. US5144050, 1992; 3. Benincori, T.; Brenna, E.; Sanniccolo, F; Trimarco, L.; Antognazza, P.; Cesarotti, E.; Demartin, F; Pilati, T. *J. Org. Chem.* 1996, 61, 6244; 4. Pai, C.-C.; Lin, C.-W.; Lin, C.-C.; Chen, C.-C.; Chan, A. S. C. *J. Am. Chem. Soc.* 2000, 122, 11513 ; 5. Qiu, L.; Wu, J.; Chan, S.; Au-Yeung, T. T.-L.; Ji, J.-X.; Guo, R.; Pai, C.-C.; Zhou, Z.; Li, X.; Fan, Q.-H.; Chan, A. S. C. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2004, 101, 5815)。このような高圧の反応条件は機器に対する要求が厳しく、且つ生産中に多くの安全上の問題に直面している。ジホスフィン配位子とロジウムとの錯体触媒も - 置換アクリル酸の不斉水素化に用いられ、一部のロジウム触媒は - アリアル置換アクリル酸の不斉水素化で高いエナンチオ選択性が得られるが、触媒の使用量が比較的大きく(1 mol%)、そして - アルキル基置換アクリル酸基質に対するエナンチオ選択性が中等に過ぎない(1. Robin, R; Mercier, F; Ricard, L.; Mathey

30

40

50

, F; Spagnol, M. Chem. Eur. J. 1997, 3, 1365 ; 2. Hu, W.-H.; Pai, C. C.; Chen, C. C.; Xue, G.-P.; Chan, A. S. C. Tetrahedron: Asymmetry 1998, 9, 3241; 3. Zupancic, B.; Mohar, B.; Stephan, M. Org. Lett. 2010, 12, 3022)。最近、いくつかのキラルホスフィン-オキサゾリン配位子とイリジウムとの錯体も -置換アクリル酸の不斉水素化の触媒に用いられているが、その転化数 (TON < 100) 及び転化頻度 (TOF < 13 h⁻¹) が比較的低く、エナンチオ選択性が最高 88% ee に過ぎないため、実用上の要求を満足できない (1. Scrivanti, A.; Bovo, S; Ciappa, A.; Matteoli, U. Tetrahedron Lett. 2006, 47, 9261; 2. Zhang, Y.; Han, Z.-B.; Li, F.-Y.; Ding, K.-L.; Zhang, A. Chem. Commun. 2010, 46, 156)。上記のように、 -置換アクリル酸の不斉接触水素化反応に対して、キラル配位子及び触媒は水素ガスの圧力が高く、触媒の使用量が大きく、反応時間が長く、基質が制限されるなどの欠点があり、実用上に不利になる。このため、新規の効率よいキラル配位子及びそれに対応する触媒を発展して既知の配位子及び触媒のある欠点を克服することは、この分野における研究の重点の一つである。

10

【発明の概要】

【0005】

本発明は、従来技術の欠点を克服することができるスピロベンジルアミン-ホスフィン及びその製造方法並びにその使用を提供することを目的とする。この新規のスピロベンジルアミン-ホスフィンのイリジウム錯体は、多種の -置換アクリル酸の不斉水素化反応を触媒でき、極めて高い活性とエナンチオ選択性を示し、良好な産業見通しを有する。

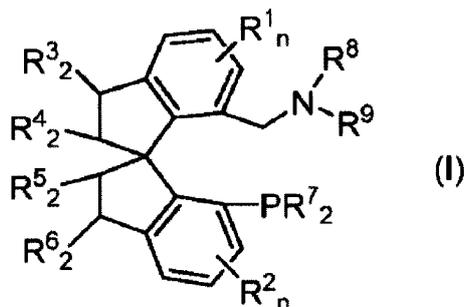
20

【0006】

本発明で提供されるスピロベンジルアミン-ホスフィン は、式 (I) で表される構造を有する化合物である。

【0007】

【化1】



(I)

30

【0008】

(ここで、n = 0 ~ 3。R¹、R² はそれぞれ H、C₁ ~ C₈ アルキル基、ハロアルキル基、C₁ ~ C₈ アルコキシ基、C₂ ~ C₈ アシルオキシ基、C₁ ~ C₈ アシル基、C₂ ~ C₈ エステル基、(C₁ ~ C₈ アシル基)アミノ基、ジ(C₁ ~ C₈ アルキル基)アミノ基、ハロゲン、フェニル基、置換されるフェニル基、ナフチル基、置換されるナフチル基、フリル基、チエニル基であり、或いは n = 2 のとき、縮合脂肪環或縮合芳香環である。R¹ と R² は同一でも異なってもよい。

40

【0009】

R³、R⁴、R⁵、R⁶ はそれぞれ H、C₁ ~ C₈ アルキル基、ハロアルキル基、C₁ ~ C₈ アルコキシ基、C₂ ~ C₈ アシルオキシ基、C₁ ~ C₈ アシル基、C₂ ~ C₈ エステル基、(C₁ ~ C₈ アシル基)アミノ基、ジ(C₁ ~ C₈ アルキル基)アミノ基、ハロゲン、フェニル基、置換されるフェニル基、ナフチル基、置換されるナフチル基、フリル基、チエニル基であり、或いは R³ ~ R⁴、R⁵ ~ R⁶ は縮合脂肪環又は芳香環である。R³、R⁴、R⁵、R⁶ は同一でも異なってもよい。

【0010】

R⁷ は C₁ ~ C₈ アルキル基、フェニル基、置換されるフェニル基、ナフチル基、置換されるナフチル基、フリル基、チエニル基である。

50

【0011】

R⁸、R⁹はそれぞれH、C₁～C₈アルキル基、ベンジル基、置換されるベンジル基、フェニル基、置換されるフェニル基、ナフチル基、置換されるナフチル基、フリル基、チエニル基である。R⁸とR⁹は同一でも異なってもよい。

【0012】

前記置換されるフェニル基又はナフチル基において、置換基はC₁～C₈アルキル基、C₁～C₈アルコキシ基、水酸基、C₂～C₈アシルオキシ基、ハロゲン、アミノ基、(C₁～C₈アシル基)アミノ基、ジ(C₁～C₈アルキル基)アミノ基、C₁～C₈アシル基、C₂～C₈エステル基の1種又は複数種である。置換基の数は0～5である。

【0013】

本発明に記載のスピロベンジルアミン・ホスフィン(I)において、

前記C₁～C₈アルキル基は、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、s-ブチル基、t-ブチル基、n-ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、s-ペンチル基、t-ペンチル基、n-ヘキシル基、イソヘキシル基、ネオヘキシル基、s-ヘキシル基、t-ヘキシル基、n-ヘプチル基、イソヘプチル基、ネオヘプチル基、s-ヘプチル基、t-ヘプチル基、n-オクチル基、イソオクチル基、ネオオクチル基、s-オクチル基又はt-オクチル基であり、

前記C₁～C₈アルコキシ基は、メトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、イソプロポキシ基、n-ブトキシ基、イソブトキシ基、s-ブトキシ基、t-ブトキシ基、n-ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基、ネオペンチルオキシ基、s-ペンチルオキシ基、t-ペンチルオキシ基、n-ヘキシルオキシ基、イソヘキシルオキシ基、ネオヘキシルオキシ基、s-ヘキシルオキシ基、t-ヘキシルオキシ基、n-ヘプチルオキシ基、イソヘプチルオキシ基、ネオヘプチルオキシ基、s-ヘプチルオキシ基、t-ヘプチルオキシ基、n-オクチルオキシ基、イソオクチルオキシ基、ネオオクチルオキシ基、s-オクチルオキシ基又はt-オクチルオキシ基であり、

前記C₁～C₈アシル基は、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、n-ブチリル基、イソブチリル基、n-バレリル基、イソバレリル基、s-バレリル基、ネオバレリル基、n-ヘキサノイル基、イソヘキサノイル基、ネオヘキサノイル基、s-ヘキサノイル基、n-ヘプタノイル基、イソヘプタノイル基、ネオヘプタノイル基、s-ヘプタノイル基、n-オクタノイル基、イソオクタノイル基、ネオオクタノイル基、s-オクタノイル基、1-シクロプロピルホルミル基、1-シクロブチルホルミル基、1-シクロペンチルホルミル基、1-シクロヘキシルホルミル基、1-シクロヘプチルホルミル基であり；

前記C₂～C₈アシルオキシ基は、アセチルオキシ基、プロピオニルオキシ基、n-ブチリルオキシ基、イソブチリルオキシ基、n-バレリルオキシ基、イソバレリルオキシ基、s-バレリルオキシ基、ネオバレリルオキシ基、n-ヘキサノイルオキシ基、イソヘキサノイルオキシ基、ネオヘキサノイルオキシ基、s-ヘキサノイルオキシ基、n-ヘプタノイルオキシ基、イソヘプタノイルオキシ基、ネオヘプタノイルオキシ基、s-ヘプタノイルオキシ基、n-オクタノイルオキシ基、イソオクタノイルオキシ基、ネオオクタノイルオキシ基、s-オクタノイルオキシ基、1-シクロプロピルホルミルオキシ基、1-シクロブチルホルミルオキシ基、1-シクロペンチルホルミルオキシ基、1-シクロヘキシルホルミルオキシ基、1-シクロヘプチルホルミルオキシ基であり、

前記C₂～C₈エステル基は、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、n-ペンチルオキシカルボニル基、イソペンチルオキシカルボニル基、ネオペンチルオキシカルボニル基、s-ペンチルオキシカルボニル基、t-ペンチルオキシカルボニル基、シクロペンチルオキシカルボニル基、n-ヘキシルオキシカルボニル基、イソヘキシルオキシカルボニル基、ネオヘキシルオキシカルボニル基、s-ヘキシルオキシカルボニル基、t-ヘキシルオキシカルボニル基、シクロヘキシルオキシカルボニル基、n-ヘプチルオキシカルボニル基、イソヘプチルオキシカルボニル基、ネオヘプチルオキシカルボニル基、s-ヘプチルオキシカルボニル基、t-ヘプチルオキシカルボニル基

10

20

30

40

50

、シクロヘプチルオキシカルボニル基であり、

前記八口アルキル基は、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素を含む八口アルキル基である。

【0014】

本発明に記載のスピロベンジルアミン・ホスフィン(I)は、さらに、同じ化学構造一般式を有するが、異なる立体構造及び旋光性を持つラセミ体、D体及びL体を含む。

【0015】

本発明に記載のスピロベンジルアミン・ホスフィンの製造方法は、

置換される7-トリフルオロメチルオキシ-7'-ジアリールホスフィノ-1,1'-スピロジヒドロインデン1を出発原料とし、まず、パラジウム触媒によるシアノ化反応により、

10

還元剤の作用下で、シアノ化合物2から R^8 と R^9 は同時にHであるスピロベンジルアミン・ホスフィン3を得るステップと、

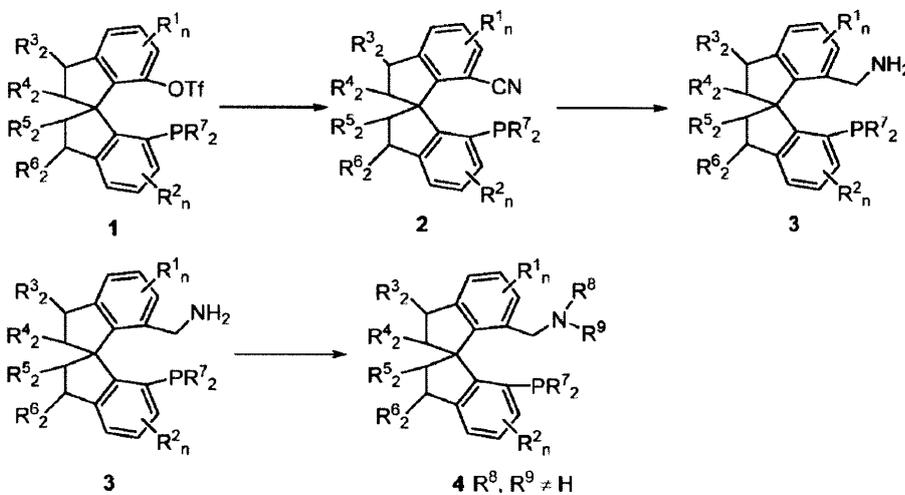
スピロベンジルアミン・ホスフィン3のアミノ基に置換反応を行って、 R^8 と R^9 は同時にHであることではない他のスピロベンジルアミン・ホスフィンを製造するステップとを含む。

【0016】

具体的な反応は以下の通りである。

【0017】

【化2】



20

30

【0018】

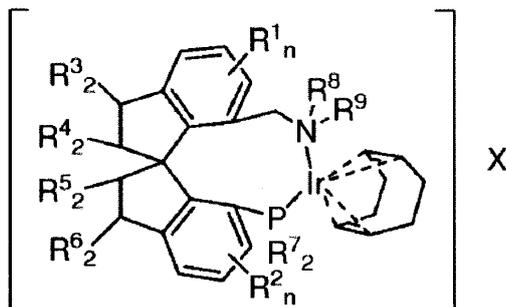
(ここで、 $n = 0 \sim 3$ 。 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 の値は前記化合物(I)で定義された通りである。)

本発明で提供されるスピロベンジルアミン・ホスフィンから製造されるスピロベンジルアミン・ホスフィンのイリジウム錯体5は以下のような構造式を有する。

【0019】

【化3】

40



50

錯体である。R¹⁰はC₁～C₈アルキル基、ハロアルキル基、ベンジル基、フェニルエチル基、フェニル基、置換されるフェニル基、ナフチル基、置換されるナフチル基、フリル基、チエニル基、C₁～C₈アルコキシ基、フェニルメトキシ基、フェノキシ基である。*で表記している場所はキラル中心である。）

具体的な過程は、触媒と基質とを反応釜の内管に加え、添加剤と溶媒を加え、反応釜を密閉して水素ガスで3～10回置換し、所定の圧力まで水素ガスを導入し、所定の温度で反応終了まで攪拌する。

【0027】

前記触媒による水素化反応の条件は、使用される溶媒がC₁～C₆のアルコール類であり、触媒の使用量が0.001～1mol%であり、基質の濃度が0.001～10.0Mであり、添加剤がイソプロピルアミン、t-ブチルアミン、ジメチルアミン、ジエチルアミン、ジイソプロピルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]ウンデカ-7-エン、1,4-ジアザビシクロ[2,2,2]オクタン、水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、重炭酸ナトリウム、t-ブタノールナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、重炭酸カリウム、t-ブタノールカリウム、水酸化セシウム、炭酸セシウムの1種又は複数種であり、反応温度が0～100であり、水素ガスの圧力が0.1～10MPaであり、10分間～48時間反応する。

【0028】

本発明は置換される7-トリフルオロメシルオキシ-7'-ジアリールホスフィノ-1,1'-スピロジヒドロインデンを出発原料として、2段階又は3段階反応を経て、本発明にかかる新規のスピロベンジルアミン-ホスフィンを合成する。当該新規のスピロベンジルアミン-ホスフィンとイリジウム前駆体は錯体を形成し、さらにイオン交換を経て、異なるアニオンを含むイリジウム/スピロベンジルアミン-ホスフィン錯体を得ることができる。当該新規のスピロベンジルアミン-ホスフィンのイリジウム錯体は、多種の置換アクリル酸の不斉水素化反応を触媒できると共に、作業圧力が比較的 low (一般に0.6MPaである。)、常圧でも不斉接触水素化を良く完成でき、基質の適用範囲が広く、アリール置換アクリル酸、アルキル置換アクリル酸に対していずれも良好な結果を得ることができ、官能基に対する耐性が良く、側鎖でのエステル基、アルコキシ基、アリールオキシ基が反応結果に影響を与えなく、効率が高く、転化頻度が6000回/時間、転化数が10000、エナンチオ選択性が99%eeに達することができるという特点を示す。前記特点から明らかにするように、本発明で提供される新規のスピロベンジルアミン-ホスフィン及びそのイリジウム錯体は、従来技術の欠点を克服し、今まで、置換アクリル酸の不斉接触水素化における最も効率的な配位子及び触媒の一つであり、良好な産業見通しを有する。

【発明を実施するための形態】

【0029】

本発明はスピロベンジルアミン-ホスフィン及びその製造方法並びにその使用を開示し、当業者は本願の内容を参考として、プロセスパラメータを適切に改善することによって実現できる。特に指摘すべきのは、全ての類似の差し替え及び変わりは当業者にとって明らかであり、それらは全て本発明に含まれると見なされる。本発明の方法及び使用は、好適な実施例により説明したが、当業者は本発明の内容、主旨を逸脱しない範囲で、本願にかかる方法及び使用にvariety又は適切な変更及び組み合わせを施すことにより、本発明の技術を実現・適用することができることが明らかである。

【0030】

以下の実施例により、さらに本発明の理解に寄与するが、本発明の前記カテゴリーの保護範囲は以下の実施例のみに限られると理解すべきではなく、本発明の前記内容に基づいて実現される技術は、全て本発明の範囲に属する。

【0031】

特記：

実施例で略語を使用し、その意味は以下の通りである。

【0032】

Meはメチル基、Etはエチル基であり、^tBuはt-ブチル基であり、Phはフェニル基であり、Anはp-メトキシフェニルであり、Xylは3,5-ジメチルフェニルであり、DTBは3,5-ジ-t-ブチルフェニルであり、Bar_Fはテトラ(3,5-ビストリフルオロメチルフェニル)ホウ素酸イオンであり、OTfはトリフルオロメタンスルホン酸イオンであり、ClO₄は過塩素酸イオンであり、BF₄はテトラフルオロホウ素酸イオンであり、PF₆はヘキサフルオロリン酸イオンであり、DMFはN,N-ジメチルホルムアミドであり、THFはテトラヒドロフランであり、NMRは核磁気共鳴であり、キラルHPLCはキラルカラムを備えた高速液体クロマトグラフィーであり、キラルSFCはキラルカラムを備えた超臨界流体クロマトグラフィーであり、キラルGCはキラルキャピラリーカラムを備えたガスクロマトグラフィーであり、ee値は鏡像体の過剰率であり、S/Cは基質と触媒物質との量の比である。

10

【0033】

使用する溶媒は、使用の前に汎用の標準操作により精製、乾燥したものである。使用する試薬はいずれも市販品、或いは従来 of 文献の方法により合成され、使用の前に精製したものである。

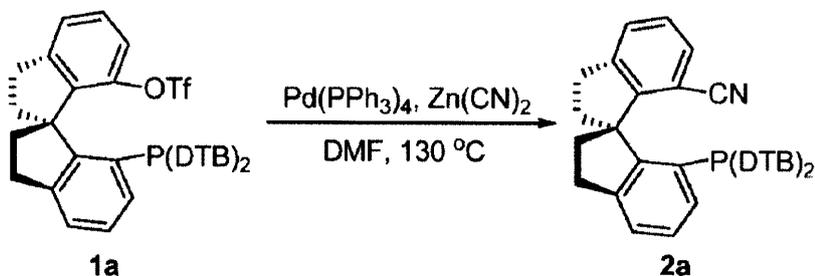
【0034】

実施例1：(S)-7-シアノ-7'-ジ(3,5-ジ-t-ブチルフェニル)ホスフィノ-1,1'-スピロジヒドロインデンの製造

20

【0035】

【化7】



30

【0036】

窒素ガスの保護下で、(S)-1a(2.0g, 2.6mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(450mg, 0.4mmol)及びシアン化亜鉛(610mg, 5.2mmol)を入れたSchlenk管にDMF 4mLを加え、160℃に加熱して3日攪拌して反応した。反応終了後に、系を室温まで冷却させ、酢酸エチルを加えて希釈した混合液を飽和炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。回転蒸発により溶媒を除去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/ジクロロメタン=15:1)にかけて、白色固体として2a(1.5g, 88%)を得た。融点: 212-214℃である。[α]_D²⁰-126(c 0.5, CH₂Cl₂)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) 7.41(d, J=7.6Hz, 1H, Ar-H), 7.31-7.30(m, 2H, Ar-H), 7.24-7.20(m, 2H, Ar-H), 7.09, (mt, J=7.6Hz, 1H, Ar-H), 7.03-7.00(m, 1H, Ar-H), 6.94-6.88(m, 3H, Ar-H), 6.78(d, J=7.6Hz, 2H, Ar-H), 3.21-3.03(m, 4H, CH₂), 2.75-2.67(m, 1H, CH₂), 2.43-2.35(m, 3H, CH₂), 1.22(s, 18H, CH₃), 1.16(s, 18H, CH₃); ³¹P NMR(162MHz, CDCl₃) -16.9(s); ¹³C NMR(100MHz, CDCl₃) 154.9, 153.8, 153.5, 150.4, 150.3, 150.2, 146.0, 144.6, 144.5, 138.2, 138.1, 135.5, 134.9, 133.7, 133.5, 131.3, 128.7, 128.1, 127.9, 127.4, 125.7, 122.7, 121.9, 117.3, 109.2, 63.0, 41.3, 40.0, 39.9, 35.2, 35.1, 31.8, 31.7, 31.3. HRMS(ESI) cal

40

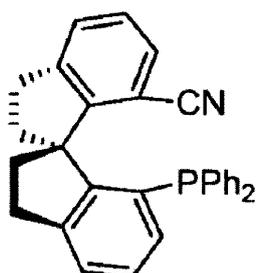
50

cd for $[M+H, C_{46}H_{57}NP]^+$: 654.4223, Found 654.4230.

以下の化合物の合成方法は実施例1と同じである。

【0037】

【化8】



2b

10

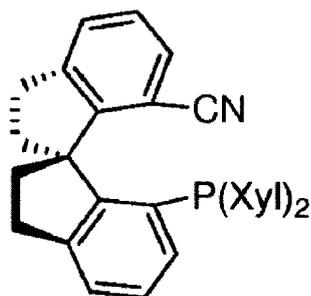
【0038】

白色固体。収率：89%、融点：176 - 178 ; $[\alpha]_D^{20} - 190$ (c 1.05, $CHCl_3$); 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 7.42 - 6.92 (m, 16 H, Ar-H), 3.16 - 3.05 (m, 4 H, CH_2), 3.19 - 3.00 (m, 1 H, CH_2), 2.55 - 2.32 (m, 3 H, CH_2); ^{31}P NMR (121 MHz, $CDCl_3$) - 19.5 (s); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) 154.4, 153.8, 145.8, 144.8, 144.7, 138.7, 135.9, 134.8, 134.0, 133.8, 133.5, 133.3, 132.6, 132.3, 131.4, 128.8, 128.6, 128.4, 128.3, 127.3, 125.8, 127.3, 108.7, 62.8, 41.1, 39.7, 31.4, 31.0; HRMS (EI) calcd for $C_{30}H_{24}NP$: 429.1646, Found 429.1647.

20

【0039】

【化9】



2c

30

【0040】

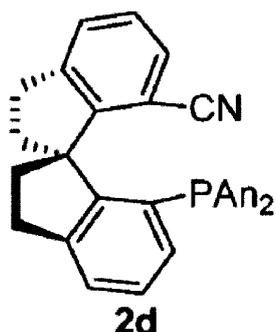
白色固体。収率：88%、融点：194 - 196 . $[\alpha]_D^{30} - 183$ (c 0.5, CH_2Cl_2). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 7.25 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H, Ar-H), 7.19 - 7.17 (m, 1 H, Ar-H), 7.11 - 7.07 (m, 1 H, Ar-H), 6.93 - 6.87 (m, 2 H, Ar-H), 6.78 - 6.74 (m, 2 H, Ar-H), 6.65 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H, Ar-H), 6.57 - 6.50 (m, 4 H, Ar-H), 3.15 - 2.92 (m, 4 H, CH_2), 2.77 - 2.69 (m, 1 H, CH_2), 2.34 - 2.22 (m, 3 H, CH_2), 2.10 (s, 6 H, CH_3), 2.07 (s, 6 H, CH_3); ^{31}P NMR (162 MHz, $CDCl_3$) - 20.1 (s); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) 153.1, 153.0, 152.2, 152.0, 144.6, 143.4, 143.3, 137.3, 137.2, 136.4, 136.2, 136.1, 133.6, 133.5, 131.9, 131.7, 130.9, 130.7, 130.0, 129.8, 129.7, 129.1, 128.8, 127.3, 126.8, 125.5, 124.3, 115.9, 107.6, 61.6, 40.2, 38.6, 30.3, 30.0, 29.9, 20.3, 20.2. HRMS (ESI) calcd for $[M+H, C_{34}H_{33}NP]^+$: 486.2345, Found 486.2345.

40

50

【0041】

【化10】



10

【0042】

白色固体。収率：90%、融点：166 - 168 . []_D²³ - 190 (c 0.5, C₃₂H₂₈Cl₂). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.41 (d, J = 7.3 Hz, 1H, Ar-H), 7.28 (d, J = 7.3 Hz, 1H, Ar-H), 7.19 (t, J = 7.4 Hz, 1H, Ar-H), 7.11 (t, J = 7.5 Hz, 1H, Ar-H), 6.96 (m, 6H, Ar-H), 6.77 (d, J = 8.0 Hz, 4H, Ar-H), 3.79 (s, 3H, CH₃), 3.76 (s, 3H, CH₃), 3.08 (m, 4H, CH₂), 2.58 (dd, J = 21.6 and 10.2 Hz, 1H, CH₂), 2.34 (dd, J = 17.5 and 9.4 Hz, 3H, CH₂). ³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃) - 23.8 (s); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): 170.3, 159.5, 159.3, 153.5, 152.4, 152.2, 145.0, 143.9, 143.8, 134.6, 134.4, 134.1, 133.5, 133.1, 132.9, 130.6, 128.9, 128.8, 128.1, 127.3, 126.7, 126.6, 126.5, 125.7, 124.9, 116.5, 113.5, 113.4, 113.3, 108.0, 62.1, 59.7, 54.6, 54.5, 40.4, 38.7, 38.6, 30.7, 30.3, 20.5, 13.8. HRMS (MALDI) calcd for [M+H, C₃₂H₂₈N₀P]⁺: 490.1933, Found 490.1922.

20

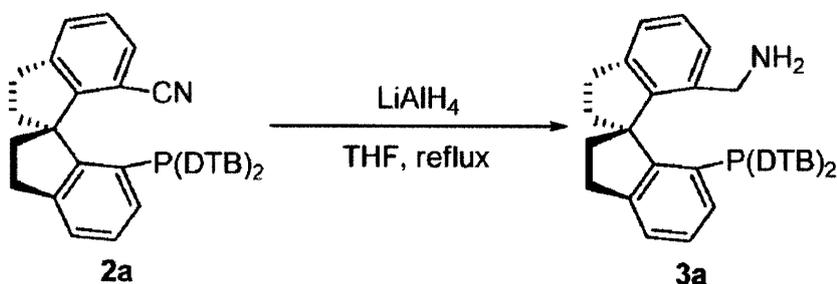
【0043】

実施例2：(S)-7-アミノメチル-7'-ジ(3,5-ジ-t-ブチルフェニル)ホスフィノ-1,1'-スピロジヒドロインデンの製造

30

【0044】

【化11】



40

【0045】

氷水浴冷却下に、水素化リチウムアルミニウム (304 mg, 8 mmol) とテトラヒドロフラン 40 mL を混合した懸濁液に (S)-2a (1.0 g, 1.53 mmol) のテトラヒドロフラン (20 mL) 溶液をゆっくり滴下した。滴下終了後、氷水浴を外し、自然に室温まで昇温させた後、一晚加熱還流し、TLCにより反応の終点を確認した。反応終了後、室温まで系を冷却させ、水 40 mL を注意に加えて、反応をキリングし、回転蒸発によりテトラヒドロフランを除去し、酢酸エチルで残留物を希釈し、順に飽和重炭酸ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。回転蒸発により溶媒を除去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル=2:1、2%のトリエチルアミンを加える) にかけて、白色泡沫状固体として 3a

50

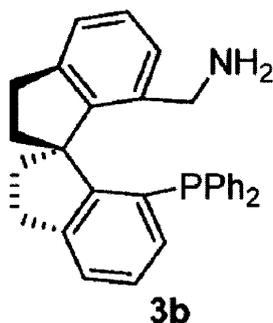
(0.95 g, 94%)を得た。融点：112 - 114 である。 $[\alpha]_D^{18} - 162$ (c 0.5, CH₂Cl₂)。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) 7.25 - 7.00 (m, 7 H, Ar - H), 6.87 - 6.77 (m, 3 H, Ar - H), 6.58 - 6.56 (m, 2 H, Ar - H), 3.16 - 2.86 (m, 6 H, CH₂), 2.56 - 2.42 (m, 1 H, CH₂), 2.22 - 2.03 (m, 3 H, CH₂), 1.14 (s, 18 H, CH₃), 1.04 (s, 18 H, CH₃), 0.83 (br s, 2 H, NH₂); ³¹P NMR(162 MHz, CDCl₃) - 19.3 (s); ¹³C NMR(100 MHz, CDCl₃) 162.3, 155.6, 155.2, 150.2, 150.1, 149.9, 147.2, 147.1, 144.1, 143.2, 143.1, 139.1, 139.0, 135.4, 135.2, 134.7, 133.9, 133.7, 133.6, 133.3, 128.7, 128.5, 127.4, 127.3, 127.1, 126.7, 125.7, 124.8, 122.8, 122.6, 121.1, 62.8, 42.4, 40.4, 40.3, 38.9, 34.9, 34.8, 31.5, 31.4, 31.1, 30.9. HRMS(ESI) calcd for [M+H, C₄₆H₆₁NP]⁺: 658.4536, Found 658.4530.

10

以下の化合物の合成方法は実施例2と同じである。

【0046】

【化12】



20

【0047】

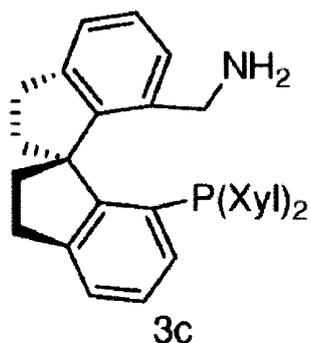
白色固体。収率：90%、融点：54 - 56 であり。 $[\alpha]_D^{25} + 186$ (c 0.5, CH₂Cl₂)。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) 7.32 - 7.28 (m, 2 H, Ar - H), 7.24 - 7.02 (m, 11 H, Ar - H), 6.95 - 6.91 (m, 2 H, Ar - H), 6.86 (d, J = 6.7 Hz, 1 H, Ar - H), 3.19 (d, J = 15.5 Hz, 1 H, CH₂), 3.08 - 3.04 (m, 4 H, CH₂), 2.87 (d, J = 15.5 Hz, 1 H, CH₂), 2.57 - 2.49 (m, 1 H, CH₂), 2.34 - 2.26 (m, 2 H, CH₂), 2.22 - 2.14 (m, 1 H, CH₂), 1.26 (br s, 2 H, NH₂); ³¹P NMR(162 MHz, CDCl₃) - 22.0 (s); ¹³C NMR(100 MHz, CDCl₃) 155.7, 155.3, 147.2, 146.0, 145.7, 144.2, 144.1, 143.5, 143.4, 139.8, 139.6, 139.0, 136.1, 136.0, 134.7, 134.4, 132.9, 132.7, 132.0, 131.9, 131.7, 131.2, 130.9, 128.7, 128.2, 128.1, 128.0, 127.6, 127.3, 127.2, 125.9, 124.7, 122.8, 62.8, 42.3, 40.6, 40.5, 40.3, 39.5, 38.9, 31.0, 30.8, 29.7, 19.2. HRMS(ESI) calcd for [M+H, C₃₀H₂₉NP]⁺: 434.2032, Found 434.2036.

30

40

【0048】

【化13】



10

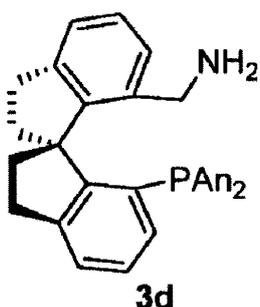
【0049】

白色固体。收率：92%、熔点：76 - 78 °C。[α]_D²⁸ - 21.6 (c 0.5, CH₂Cl₂)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.23 - 7.12 (m, 5H, Ar-H), 6.90 (s, 1H, Ar-H), 6.83 - 6.79 (m, 2H, Ar-H), 6.65 (d, J = 8.4 Hz, 2H, Ar-H), 6.56 (d, J = 7.2 Hz, 2H, Ar-H), 3.16 - 2.97 (m, 5H, CH₂), 2.83 - 2.79 (d, J = 15.6 Hz, 1H, CH₂), 2.68 - 2.60 (m, 1H, CH₂), 2.33 - 2.23 (m, 3H, CH₂), 2.21 (s, 6H, CH₃), 2.14 (s, 6H, CH₃), 0.89 (brs, 2H, NH₂); ³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃) 5 - 21.7 (s); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 155.4, 155.1, 147.3, 147.2, 144.2, 144.1, 143.2, 143.1, 139.5, 139.4, 139.1, 137.2, 137.1, 135.3, 135.1, 134.5, 134.4, 133.7, 133.4, 132.7, 132.5, 130.5, 130.3, 129.3, 127.0, 126.9, 125.6, 124.4, 122.6, 62.7, 62.6, 42.1, 40.5, 39.0, 31.1, 30.8, 21.3. HRMS (ESI) calcd for [M+H, C₃₄H₃₇NP]⁺: 490.2658, Found 490.2660.

20

【0050】

【化14】



30

【0051】

白色固体。收率：92%、熔点：80 - 82 °C。[α]_D²³ - 13.1 (c 0.5, CH₂Cl₂)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.10 - 6.93 (m, 4H, Ar-H), 6.92 - 6.82 (m, 3H, Ar-H), 6.82 - 6.69 (m, 3H, Ar-H), 6.63 (d, J = 8.3 Hz, 2H, Ar-H), 6.57 (d, J = 8.0 Hz, 2H, Ar-H), 3.57 (s, 3H, CH₃), 3.51 (s, 3H, CH₃), 3.07 (d, J = 15.3 Hz, 1H, CH₂), 2.93 - 2.74 (m, 5H, CH₂), 2.42 - 2.27 (m, 1H, CH₂), 2.17 - 1.95 (m, 3H, CH₂), 0.83 (brs, 2H, NH₂); ³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃) - 25.2 (s); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 159.7, 159.0, 154.6, 154.4, 146.6, 146.6, 143.6, 143.5, 142.9, 142.8, 138.7, 138.7, 135.5, 135.3, 134.0, 133.8, 133.7, 133.6, 133.5, 130.1, 123.0, 126.8, 126.7, 125.2, 124.4, 122.4, 113.4, 113.3, 113.3, 62.3, 62.2, 54.7, 54.6, 45.9, 4

40

50

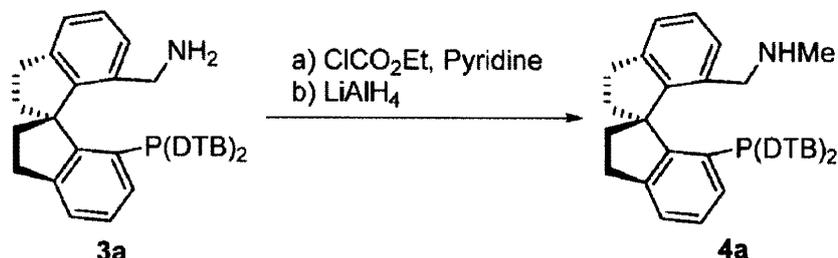
1.9, 39.7, 39.7, 38.5, 30.6, 30.4. HRMS (MALDI) calcd for $[M+H, C_{32}H_{32}NO_2P]^+$: 494.2243.2658, Found 494.2237.

【0052】

実施例3：(S)-N-メチル-7-(アミノメチル)7'-ジ(3,5-ジ-t-ブチルフェニル)ホスフィノ-1,1'-スピロジヒドロインデンの製造

【0053】

【化15】



10

【0054】

窒素ガスの保護下で、Schlenk管に(S)-3a(100mg、0.15mmol)及び無水テトラヒドロフラン2mLを加え、電磁攪拌により固体を十分に溶解させ、氷水浴で0程度に冷却し、無水ピリジン(40μL、0.5mmol)及びクロロギ酸エチル(20mg、0.18mmol)をシリンジで加え、自然に室温まで昇温させ、一晚攪拌して反応した。TLCにより反応の完了を検出した後、酢酸エチル6mLを加えて系を希釈し、分液し、有機相を順に5% HCl及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。吸引ろ過により乾燥剤を除去し、溶媒を減圧で除去した固体を乾燥テトラヒドロフラン2mLで溶解し、氷水浴で0程度に冷却した。その後、当該テトラヒドロフラン溶液を、LiAlH₄(27mg、0.7mmol)とテトラヒドロフラン2mLからなる懸濁液に注意に滴下し、還流まで油浴で加熱し、一晚攪拌して反応した。TLCにより反応の完了を検出した後、油浴を外し、氷水浴で冷却し、少量の水で反応をキリングし、酢酸エチル20mLを加えて希釈した後、分液し、順に5%水酸化ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で有機層を洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。回転蒸発により溶媒を除去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=20:1、2%トリエチルアミンを加える)にかけて、白色固体として4a(60mg、60%)を得た。融点：120-122である。 $[\alpha]_D^{25} - 126 (c 0.5, CH_2Cl_2)$. ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) 7.32-7.27(m, 2H, Ar-H), 7.21-7.12(m, 4H, Ar-H), 7.11-7.03(m, 1H, Ar-H), 6.94-6.90(m, 3H, Ar-H), 6.66(dd, J=7.4 and 1.6 Hz, 2H, Ar-H), 3.13-.92(m, 5H, CH₂), 2.78(d, J=13.5 Hz, 1H, CH₂), 2.42(dd, J=21.9 and 11.2 Hz, 1H, CH₂), 2.29-2.22(m, 3H, CH₂), 2.07(s, 3H, CH₃), 1.21(s, 18H, CH₃), 1.13(s, 18H, CH₃), 1.02(b r s, 1H, NH). ³¹P NMR(162MHz, CDCl₃) 5-18.9(s). ¹³C NMR(100MHz, CDCl₃) 155.5, 155.3, 149.9, 147.7, 144.0, 143.1, 138.7, 136.4, 135.4, 134.4, 133.5, 133.3, 128.5, 128.2, 127.3, 127.0, 126.6, 125.4, 122.9, 122.4, 121.1, 62.7, 52.3, 39.8, 39.1, 36.9, 34.7, 31.3, 30.8, 29.7. HRMS(ESI) calcd for $[M+H, C_{47}H_{73}NP]^+$: 672.4693, Found 672.4698.

20

30

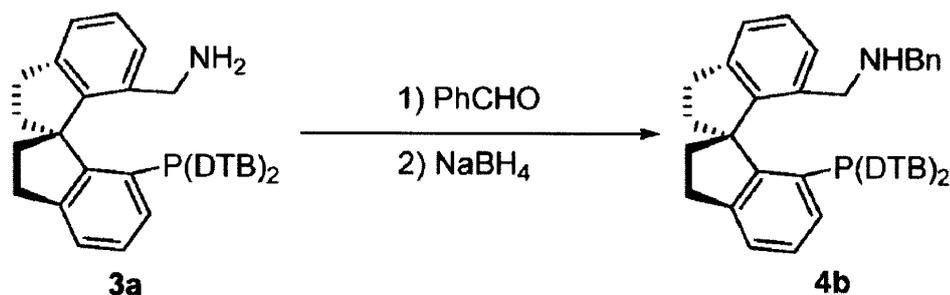
40

【0055】

実施例4：(S)-N-ベンジル-7-(アミノメチル)7'-ジ(3,5-ジ-t-ブチルフェニル)ホスフィノ-1,1'-スピロジヒドロインデンの製造

【0056】

【化16】



【0057】

10

窒素ガスの保護下で、Schlenk管に(S)-3a(250mg、0.38mmol)、4分子篩3g、ベンズアルデヒド(39 μ L、0.38mmol)及びジクロロメタン10mLを加え、35 $^{\circ}$ Cで反応完了まで撹拌した。吸引ろ過により分子篩を除去し、真空で溶媒を除去し、白色固体を得た。Schlenk管に当該白色固体を量り取り、メタノール10mLを加え、撹拌して溶解させた。窒素ガスの保護下で、系に300mgの粉末状の水素化ホウ素ナトリウムをバッチに添加し、室温で反応完了まで撹拌した。水20mLを加えて反応をキリングし、ジクロロメタンで水相を抽出し、無水炭酸カリウムで乾燥した。溶媒を除去後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=16:1、2%トリエチルアミンを加える)にかけて、分離精製して白色固体として4b(280mg、82%)を得た。融点:78-80 $^{\circ}$ Cである。[α]_D²³-157(c 0.5, CH₂Cl₂)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) 7.29(s, 1H, Ar-H), 7.25-7.11(m, 8H, Ar-H), 7.08(m, 3H, Ar-H), 6.98-6.86(m, 3H, Ar-H), 6.67(d, J=6.5 Hz, 2H, Ar-H), 3.55(d, J=13.3 Hz, 1H, CH₂), 3.32(d, J=13.3 Hz, 1H, CH₂), 3.11(d, J=13.2 Hz, 1H, CH₂), 2.99(m, 3H, CH₂), 2.80(m, 2H, CH₂), 2.45(dd, J=21.9 and 10.4 Hz, 1H, CH₂), 2.23m, 3H, CH₂), 1.55(br s, 1H, NH), 1.20(s, 18H), 1.13(s, 18H)。¹³P NMR(162MHz, CDCl₃) 5-19.1(s)。¹³C NMR(100MHz, CDCl₃) 155.6, 155.3, 149.8, 148.3, 144.1, 143.2, 140.6, 138.8, 136.4, 135.5, 134.4, 133.3, 128.4, 128.2, 127.9, 127.2, 126.5, 125.5, 123.0, 122.3, 121.1, 62.7, 53.9, 49.6, 40.0, 39.0, 34.7, 31.3, 30.9, 30.8, 29.7。HRMS(MALDI) calcd for [M+H, C₅₃H₆₆NP]⁺: 748.5006, Found 748.5000。

20

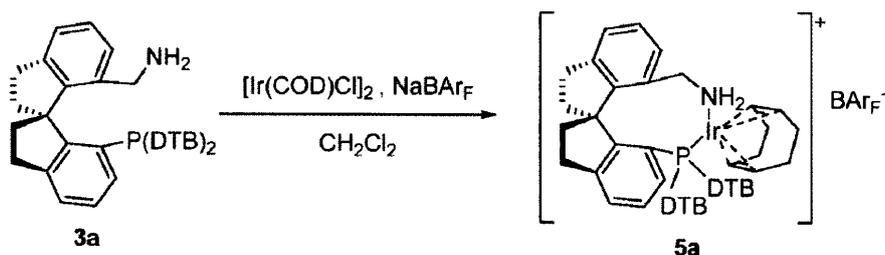
30

【0058】

実施例5:スピロベンジルアミン-ホスフィンのイリジウム錯体の製造

【0059】

【化17】



40

【0060】

10mLのSchlenkフラスコに(S)-3a(56mg、0.085mmol)、[Ir(COD)Cl]₂(32mg、0.047mmol)及びNaBARF(100mg、0.107mmol)を量り取り、シリンジで新たに蒸留したジクロロメタン(2mL)を加え、水浴45 $^{\circ}$ Cで加熱しながら、2時間撹拌して反応し、TLCにより反応の状況

50

を検出し、配位子は完全に錯形成した後、加熱を停止させ、系を自然に室温まで冷却した。回転蒸発により溶媒を除去した後、残留物はカラムクロマトグラフィーにかけて 5a (142 mg, 91%) を得た。生成物はオレンジ色の泡沫状の固体である。融点: 200 - 202 である。[α]_D²⁵ +112 (c 0.5, CH₂Cl₂)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.91 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.84 - 7.65 (m, 10H), 7.61 (s, 1H), 7.55 - 7.41 (m, 6H), 7.42 - 7.26 (m, 5H), 6.54 (m, 1H), 4.70 (dd, J = 13.2 and 8.2 Hz, 1H), 4.15 - 4.00 (m, 1H), 3.72 - 3.62 (m, 1H), 3.58 - 3.54 (m, 1H), 3.49 - 3.44 (m, 1H), 3.41 - 3.35 (m, 1H), 3.02 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 2.84 - 2.80 (m, 1H), 2.74 - 2.59 (m, 2H), 2.44 - 2.35 (m, 1H), 2.07 - 2.03 (m, 2H), 1.94 (dd, J = 16.6 and 9.7 Hz, 2H), 1.61 - 1.55 (m, 3H), 1.20 (s, 36H), 0.91 - 0.80 (m, 4H); ³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃) 14.4 (s); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 162.5, 162.0, 161.5, 161.0, 152.5, 151.7, 146.9, 146.6, 144.8, 134.8, 134.1, 132.5, 132.0, 130.9, 129.8, 129.5, 129.2, 128.6, 128.0, 127.8, 127.2, 126.7, 125.9, 124.0, 123.7, 123.2, 120.5, 119.2, 117.5, 73.7, 71.5, 70.3, 63.4, 61.5, 61.3, 47.2, 40.0, 34.9, 32.5, 31.0, 30.6, 30.2, 29.7, 29.1. HRMS (MALDI) calcd for C₅₄H₇₂IrNP⁺: 958.5032, Found 958.5033.

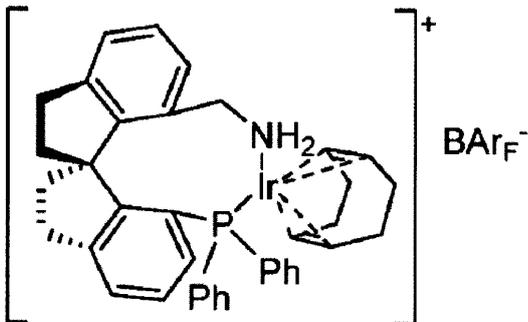
10

20

以下の化合物の合成方法は実施例 5 と同じである。

【0061】

【化18】



5b

30

【0062】

オレンジ色の固体、収率 89%、融点: 192 - 194 。[α]_D²⁵ -167 (c 0.5, CH₂Cl₂)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.99 - 7.91 (m, 1H), 7.77 - 7.65 (m, 8H), 7.60 - 7.50 (m, 6H), 7.50 - 7.27 (m, 11H), 6.85 - 6.67 (m, 2H), 4.73 - 4.63 (m, 1H), 4.07 - 3.96 (m, 1H), 3.81 - 3.72 (m, 1H), 3.63 - 3.44 (m, 3H), 3.32 - 3.23 (m, 1H), 3.04 - 2.92 (m, 2H), 2.87 - 2.51 (m, 3H), 2.50 - 2.36 (m, 1H), 2.21 - 2.12 (m, 3H), 2.10 - 1.95 (m, 3H), 1.94 - 1.79 (m, 1H), 1.66 - 1.57 (m, 1H), 1.57 - 1.52 (m, 2H), 1.46 (dd, J = 9.0 and 5.1 Hz, 1H); ³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃) 12.7 (s); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 162.6, 162.1, 161.6, 161.1, 151.8, 146.8, 146.8, 146.6, 145.5, 135.6, 135.6, 135.5, 135.0, 133.8, 132.9, 132.4, 130.4, 130.1, 129.7, 129.6, 129.5, 129.2, 128.9, 128.7, 128.7, 128.6, 128.4, 128.3, 128.0, 127.2, 127.0, 126.8, 126.0, 124.1, 123.8, 123.3, 120.6, 119.2, 117.6, 74.9, 73.1, 70.8, 63.5, 61.7, 61.4, 47.1, 39.6, 35.4, 33.0, 31.2, 30.5, 30.3, 28.5. HRMS (MALDI) calcd

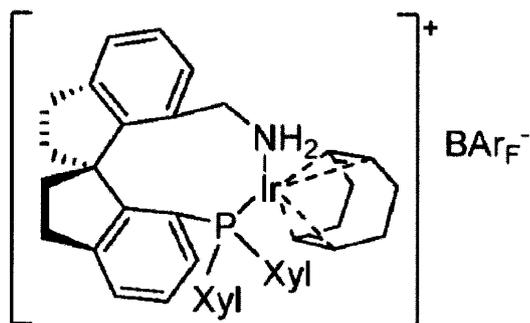
40

50

d for $C_{38}H_{40}IrNP^+$: 734.2528, Found 734.2519.

【0063】

【化19】



5c

10

【0064】

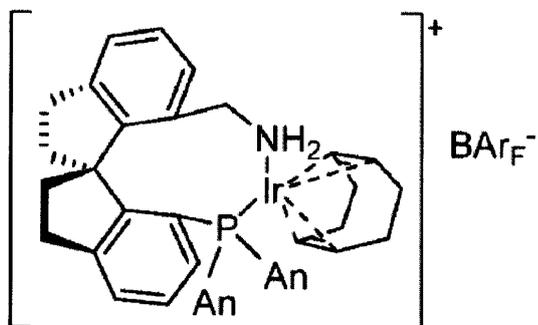
オレンジ色の固体、収率89%、融点：196 - 198。[α]_D²⁵+152 (c 0.5, CH₂Cl₂)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.96 (d, J=6.4 Hz, 1H), 7.74 - 7.71 (m, 8H), 7.67 - 7.45 (m, 6H), 7.43 - 7.41 (m, 1H), 7.37 - 7.27 (m, 3H), 7.26 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.93 - 6.85 (m, 2H), 4.67 (dd, J = 13.2 and 8.2 Hz, 1H), 4.05 - 3.98 (m, 1H), 3.72 - 3.69 (m, 1H), 3.54 - 3.50 (m, 3H), 3.29 - 3.23 (m, 1H), 3.02 - 2.98 (m, 2H), 2.84 - 2.55 (m, 3H), 2.49 - 2.35 (m, 1H), 2.26 (s, 12H), 2.16 (s, 3H), 2.11 - 1.86 (m, 5H), 1.66 - 1.51 (m, 3H); ³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃) 12.9 (s); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 162.7, 162.2, 161.05, 151.6, 147.1, 146.3, 145.6, 139.4, 138.1, 135.0, 134.0, 133.3, 132.4, 132.0, 130.1, 129.9, 129.7, 129.4, 129.0, 127.9, 127.5, 126.8, 126.4, 126.1, 124.8, 124.4, 123.4, 120.6, 119.3, 117.6, 74.8, 72.2, 70.9, 68.9, 63.5, 61.0, 47.1, 39.5, 35.0, 32.8, 31.9, 31.1, 30.9, 30.1, 29.8, 28.9, 21.1. HRMS (MALDI) calcd for $C_{42}H_{48}IrNP^+$: 790.3154 Found 790.3148.

20

30

【0065】

【化20】



5d

40

【0066】

オレンジ色の固体、収率94%、融点：120 - 122。[α]_D²³+121 (c 0.5, CH₂Cl₂)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.93 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.71 (m, 9H), 7.58 - 7.37 (m, 7H), 7.36 - 7.26 (m, 4H), 6.99 - 6.77 (m, 5H), 3.84 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.52 (m, 3H), 3.28 (m, 1H), 2.99 (m, 2H), 2.82 - 2.65 (m, 2H), 2.62 - 2.51 (m, 1H), 2.50 - 2.28 (m, 1H), 2.14 - 1.87 (m, 4H), 1.71 - 1.39 (m, 10

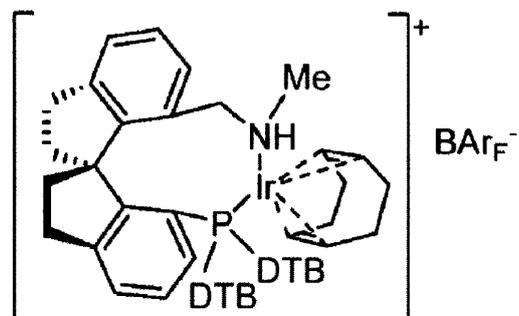
50

H); ^3P NMR (162 MHz, CDCl_3) 10.3 (s); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) 162.7, 162.0, 161.5, 161.3, 161.1, 151.6, 151.5, 146.8, 146.7, 146.6, 145.4, 134.9, 133.6, 130.1, 129.4, 129.2, 128.8, 128.68, 127.9, 126.9, 126.0, 125.2, 124.9, 123.6, 123.3, 123.0, 120.6, 119.5, 117.5, 115.1, 113.9, 113.8, 74.2, 73.1, 70.5, 63.4, 61.4, 61.2, 55.3, 55.2, 47.1, 39.7, 35.5, 32.9, 32.8, 31.9, 31.2, 30.7, 30.6, 30.3, 29.7, 29.4, 28.6, 28.6, 2.7. HRMS (MALDI) calcd for $\text{C}_{40}\text{H}_{44}\text{IrNO}_2\text{P}^+$: 794.2733, Found 794.2727.

【0067】

10

【化21】



5e

20

【0068】

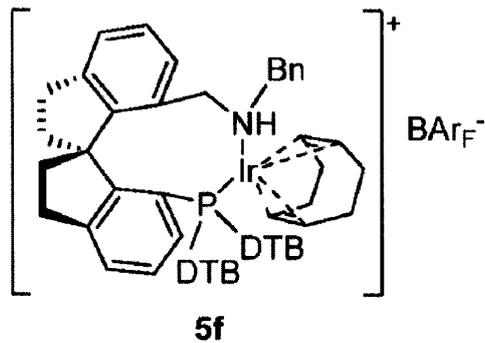
オレンジ色の固体、収率76%、融点：210 - 212。 $[\alpha]_D^{25} +104$ (c 0.5, CH_2Cl_2). ^1H NMR (400 MHz,) 7.93 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 7.74 - 7.71 (m, 9H), 7.61 (s, 1H), 7.56 - 7.38 (m, 8H), 7.36 - 7.27 (m, 2H), 7.04 - 6.92 (m, 1H), 6.31 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 6.11 (dd, $J = 7.0$ and 3.8 Hz, 1H), 4.85 (d, $J = 12.5$ and 6.1 Hz, 1H), 4.61 (dd, $J = 9.4$ and 4.8 Hz, 1H), 4.05 (dd, $J = 11.7$ and 7.7 Hz, 1H), 3.82 (dt, $J = 17.8$ and 9.3 Hz, 2H), 3.42 - 3.28 (m, 2H), 3.02 (dd, $J = 9.6$ and 3.7 Hz, 2H), 2.79 - 2.59 (m, 2H), 2.31 (tdd, $J = 10.8$ and 7.2 and 3.6 Hz, 1H), 2.21 - 1.97 (m, 6H), 1.90 (dd, $J = 16.4$ and 10.0 Hz, 1H), 1.64 - 1.48 (m, 3H), 1.30 (m, 2H), 1.08 (s, 18H); ^3P NMR (162 MHz, CDCl_3) 16.7 (s); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) 162.5, 162.0, 161.5, 161.0, 152.5, 151.8, 151.7, 151.6, 151.5, 149.8, 149.7, 148.5, 148.1, 146.7, 146.5, 146.5, 145.1, 144.1, 136.5, 134.8, 134.0, 132.1, 131.9, 131.4, 131.1, 131.1, 129.7, 129.3, 129.3, 129.0, 128.7, 128.6, 128.4, 128.3, 128.2, 128.1, 126.5, 126.4, 126.0, 126.0, 125.9, 124.0, 123.2, 122.0, 121.6, 120.5, 117.7, 117.4, 115.4, 112.6, 72.6, 71.8, 68.9, 63.6, 61.3, 61.0, 58.5, 39.3, 36.3, 35.1, 35.0, 34.8, 31.2, 31.0, 31.0, 30.9, 30.2, 29.7, 29.6, 29.2, 23.7, 22.8, 22.7, 22.4, 22.1, 21.9, 21.3, 21.0, 21.0, 20.9, 20.7, 20.4, 20.3, 20.1, 14.1. HRMS (MALDI) calcd for $\text{C}_{55}\text{H}_{74}\text{IrNP}^+$: 972.5188, Found 972.5193.

30

40

【0069】

【化22】



10

【0070】

オレンジ色の固体、収率81%、融点：164 - 166。[α]_D²⁵ +76 (c 0.1, CH₂Cl₂)。¹H NMR (400 MHz,) 7.95 (d, J = 7.1 Hz, 1 H), 7.89 - 7.79 (m, 1 H), 7.77 - 7.56 (m, 12 H), 7.51 (m, 3 H), 7.36 - 7.15 (m, 8 H), 7.00 (d, J = 9.7 Hz, 1 H), 6.37 (m, 2 H), 6.10 (d, J = 12.7 Hz, 1 H), 4.39 (dd, J = 12.5 and 5.9 Hz, 1 H), 4.28 - 4.18 (m, 1 H), 4.13 - 4.04 (m, 1 H), 3.69 - 3.62 (m, 2 H), 3.54 - 3.40 (m, 2 H), 3.01 - 2.40 (m, 4 H), 1.93 - 1.40 (m, 9 H), 1.35 (s, 7 H), 1.26 (d, J = 6.5 Hz, 16 H), 1.09 (d, J = 17.9 Hz, 13 H), 0.95 - 0.72 (m, 5 H)。³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃) 16.2 (s); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): 162.0, 161.5, 151.9, 147.0, 146.2, 145.2, 134.8, 134.3, 132.5, 132.2, 131.0, 129.7, 129.4, 129.0, 128.7, 128.3, 127.7, 126.8, 126.3, 125.9, 124.0, 123.2, 117.5, 72.1, 69.3, 63.6, 61.4, 55.1, 54.8, 38.4, 35.3, 35.0, 34.9, 31.9, 31.3, 31.2, 31.0, 30.9, 30.0, 29.7, 29.4, 22.7, 14.1。HRMS (MALDI) calcd for C₆₁H₇₈IrNP⁺: 1048.5501, Found 1048.5502。

20

NaBArFの代わりに、異なるアニオンを含むナトリウム塩、銀塩などを用いて、各種の異なるアニオンを含むスピロベンジルアミン - ホスフィンとイリジウムとの錯体を現地で製造できた。具体的な操作を実施例10を参照した。

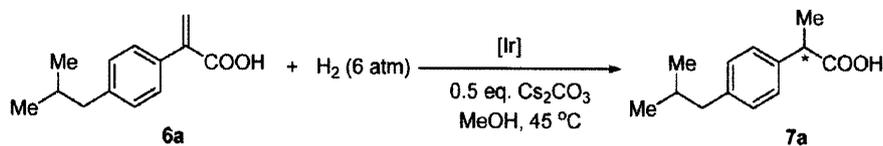
30

【0071】

実施例6：異なるイリジウム触媒の(R)-イブプロフェンの不斉合成への使用

【0072】

【化23】



【0073】

グローブボックスで触媒 (0.0005 mmol) 及び 2-(4-イソブチルフェニル) アクリル酸 6a (102 mg, 0.5 mmol) を量り取って、攪拌子を備えた反応内管に加え、密閉して用意した。取り出した後、炭酸セシウム (82 mg, 0.25 mmol) 及びメタノール (2 mL) を加え、内管を水素化反応釜に置いて、加圧 - 放気の操作 (3 ~ 5 回) により水素ガス雰囲気置換し、最後に水素ガスの圧力を 0.6 MPa に設定し、45 で、圧力が下がらないまで攪拌して反応した。そして、攪拌を停止させ、水素ガスを放出し、反応系を回転蒸発により濃縮させた後、3 N 塩酸水溶液で pH < 3 に系を調整し、ジエチルエーテル (10 mL x 3) で抽出して、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。吸引ろ過により乾燥剤を除去し、回転蒸発により溶媒を除去し、融点：53 ~ 55 である目的生成物 7a を得た。{[α]_D³⁰ - 52 (c 2.0, ethanol); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 9.98 (br s,

40

50

$^1\text{H NMR}$ (CDCl₃) δ: 11.84 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H, Ar-H), 7.12 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H, Ar-H), 3.73 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H, CH), 2.47 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H, CH₂), 1.86 (septet, $J = 6.8$ Hz, 1H, CH), 1.52 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH₃), 0.92 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H, CH₃)}. $^1\text{H NMR}$ によりその転化率を分析し、それに対応するメチルエステルに転化した後、キラルGCによりそのee値を分析した。得られた実験結果を表1に示した。

【0074】

【表1】

表1:異なるイリジウム触媒の2-(4-イソブチルフェニル)アクリル酸6aの不斉水素化への実験結果

10

[Ir]	時間	転化率 (%)	ee 値 (%)
(S)-5a	10 min	100	98 (R)
(R)-5b	2 h	100	92 (S)
(S)-5c	1 h	100	94 (R)
(S)-5e	18 h	44	98 (R)
(S)-5f	18 h	70	92 (R)

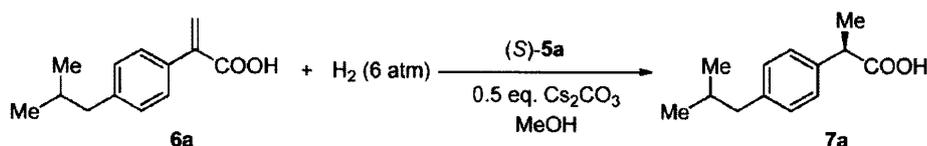
20

【0075】

実施例7:異なる温度における(R)-イブプロフェンの不斉合成

【0076】

【化24】



30

【0077】

グローブボックスで触媒(S)-5a(0.9mg、0.0005mmol)及び2-(4-イソブチルフェニル)アクリル酸6a(102mg、0.5mmol)を量り取って、攪拌子を備えた反応内管に加え、密閉して用意した。取り出した後、炭酸セシウム(82mg、0.25mmol)及びメタノール(2mL)を加え、内管を水素化反応釜に置き、加圧-放気の操作(3~5回)により水素ガス雰囲気置換し、最後に水素ガスの圧力を0.6MPaに設定し、異なる温度で圧力が下がらないまで攪拌して反応した。そして、攪拌を停止させ、水素ガスを放出し、反応系を回転蒸発により濃縮させた後、3N塩酸水溶液でpH<3に系を調整し、ジエチルエーテル(10mL×3)で抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。吸引ろ過により乾燥剤を除去し、回転蒸発により溶媒を除去し、目的生成物(R)-7aを得た。 $^1\text{H NMR}$ によりその転化率を分析し、それに対応するメチルエステルに転化した後、キラルGCによりそのee値を分析した。得られた実験結果を表2に示した。

40

【0078】

【表 2】

表 2 :異なる温度における 2-(4-イソブチルフェニル)アクリル酸 6 a の不斉接触水素化の実験結果

温度 (°C)	時間 (min)	転化率 (%)	ee 値 (%)
25	40	100	98
45	10	100	98
60	5	100	98

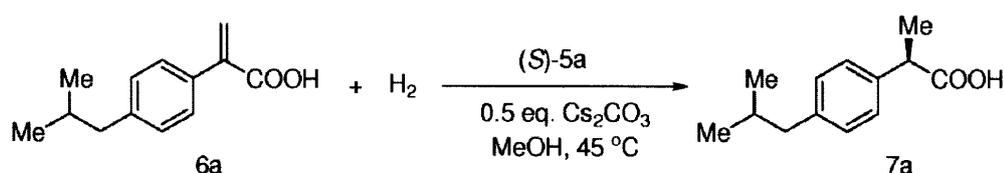
10

【0079】

実施例 8 :異なる圧力における (R) - イブプロフェンの不斉合成

【0080】

【化 25】



20

【0081】

グローブボックスで触媒 (S) - 5 a (0.9 mg、0.0005 mmol) 及び 2-(4-イソブチルフェニル)アクリル酸 6 a (102 mg、0.5 mmol) を量り取って、攪拌子を備えた反応内管に加え、密閉して用意した。取り出した後、炭酸セシウム (82 mg、0.25 mmol) 及びメタノール (2 mL) を加え、内管を水素化反応釜に置き、加圧 - 放気の操作 (3 ~ 5 回) により、水素ガス雰囲気置換し、最後に対応する水素ガスの圧力を設定し、45 °C で、圧力が下がらないまで攪拌して反応した。そして攪拌を停止させ、水素ガスを放出し、反応系を回転蒸発により濃縮させた後、3 N 塩酸水溶液で pH < 3 に系を調整し、ジエチルエーテル (10 mL x 3) で抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。吸引ろ過により乾燥剤を除去し、回転蒸発により溶媒を除去し、目的生成物 (R) - 7 a を得た。¹H NMR によりその転化率を分析し、それに対応するメチルエステルに転化した後、キラル GC によりその ee 値を分析した。得られた実験結果を表 3 に示した。

30

【0082】

【表 3】

表 3 :異なる圧力における 2-(4-イソブチルフェニル)アクリル酸 6 a の不斉接触水素化の実験結果

水素ガスの (MPa) 圧力	時間	転化率 (%)	ee 値 (%)
常圧	4 h	100	99
0.6	10 min	100	98
7	5 min	100	91

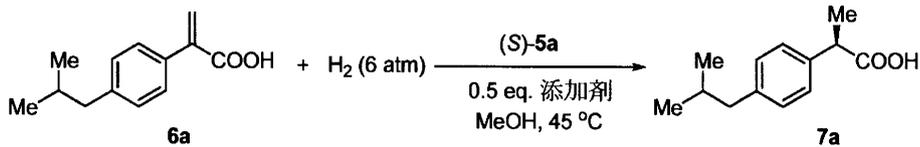
40

【0083】

実施例 9 :異なる添加剤の場合の (R) - イブプロフェンの不斉合成

【0084】

【化26】



【0085】

グローブボックスで触媒 (S) - 5 a (0 . 9 m g 、 0 . 0 0 0 5 m m o l) 及び 2 - (4 - イソブチルフェニル) アクリル酸 6 a (1 0 2 m g 、 0 . 5 m m o l) を量り取って、攪拌子を備えた反応内管に加え、密閉して用意した。取り出した後、異なる添加剤 (0 . 2 5 m m o l) 及びメタノール (2 m L) を加え、内管を水素化反応釜に置き、加圧 - 放気の操作 (3 ~ 5 回) により水素ガス雰囲気置換し、最後に水素ガスの圧力を 0 . 6 M P a に設定し、4 5 で圧力が下がらないまで攪拌した反応した。そして、攪拌を停止させ、水素ガスを放出し、反応系を回転蒸発により濃縮させた後、3 N 塩酸水溶液で pH < 3 に系を調整し、ジエチルエーテル (1 0 m L x 3) で抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。吸引ろ過により乾燥剤を除去し、回転蒸発により溶媒を除去し、目的生成物 (R) - 7 a を得た。¹ H N M R によりその転化率を分析し、それに対応するメチルエステル転化した後、キラル G C によりその e e 値を分析した。得られた実験結果を表 4 に示した。

【0086】

【表4】

表 4 : 異なる添加剤の場合の 2 - (4 - イソブチルフェニル) アクリル酸 6 a の不斉接触水素化の実験結果

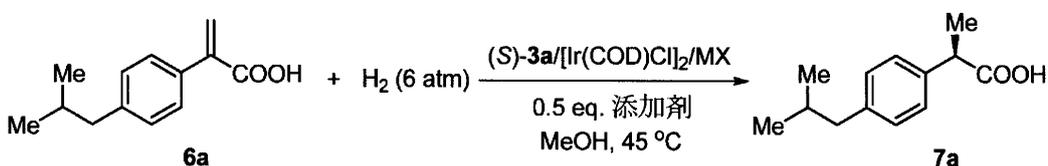
添加剤	時間	転化率 (%)	ee 値 (%)
CS ₂ CO ₃	10 min	100	98
Na ₂ CO ₃	30 min	100	98
K ₂ CO ₃	30 min	100	98
^t BuOK	30 min	100	98
MeONa	20 min	100	98
Et ₃ N	15 min	100	98
^t BuNH ₂	15 min	100	98
無	21 h	25	91

【0087】

実施例 10 : 異なるアニオンを含む触媒による (R) - イブプロフェンの合成

【0088】

【化27】



【0089】

10

20

30

40

50

グローブボックスでスピロベンジルアミン - ホスフィン (S) - 3a (0.001 mmol)、 $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ (0.00055 mmol)、MX (0.0012 mmol) を量り取って、攪拌子を備えた反応内管に加え、無水ジクロロメタン 1 mL を加えて、2 時間攪拌して錯形成した。2-(4-イソブチルフェニル)アクリル酸 6a (204 mg、1 mmol)、炭酸セシウム (164 mg、0.5 mmol) 及びメタノール (4 mL) を順次に内管に加え、内管を水素化反応釜に置き、加圧 - 放気の操作 (3 ~ 5 回) により水素ガス雰囲気置換し、最後に水素ガスの圧力を 0.6 MPa に設定し、45 で圧力が下がらないまで攪拌して反応した。そして攪拌を停止させ、水素ガスを放出し、反応系を回転蒸発により濃縮させた後、3 N 塩酸水溶液で pH < 3 に系を調整し、ジエチルエーテル (10 mL × 3) で抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。吸引ろ過により乾燥剤を除去し、回転蒸発により溶媒を除去し、目的生成物 (R) - 7a を得た。 $^1\text{H NMR}$ によりその転化率を分析し、それを対応するメチルエステルに転化した後、キラル GC によりその ee 値を分析した。得られた実験結果を表 5 に示した。

【0090】

【表 5】

表 5 : 異なるアニオンの場合の 2-(4-イソブチルフェニル)アクリル酸 6a の不斉接触水素化の実験結果

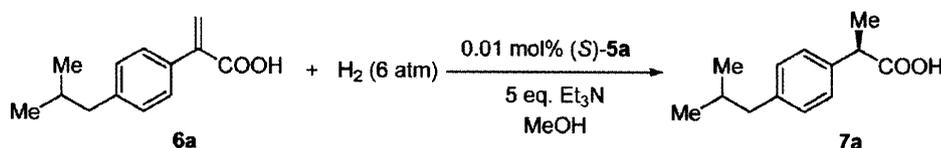
MX	時間	転化率 (%)	ee 値 (%)
無	40 min	100	98
NaBAR _F	10 min	100	98
NaClO ₄ ·H ₂ O	30 min	100	98
AgOTf	20 min	100	98
AgPF ₆	15 min	100	98
AgBF ₄	20 min	100	98

【0091】

実施例 11 : 低い触媒の使用量での (R) - イブプロフェンの合成

【0092】

【化 28】



【0093】

グローブボックスで触媒 (S) - 5a (1.1 mg、0.0006 mmol) を量り取って、攪拌子を備えた反応内管に加え、メタノール 12 mL を加え、攪拌して十分に溶解させた。当該触媒溶液から 10 mL を採取して廃棄し、そして残った 2 mL の溶液にトリエチルアミン (700 μL)、メタノール (2 mL)、2-(4-イソブチルフェニル)アクリル酸 6a (204 mg、1 mmol) を加えた。内管を水素化反応釜に置き、加圧 - 放気の操作 (3 ~ 5 回) により水素ガス雰囲気置換し、最後に水素ガスの圧力を 0.6 MPa に設定し、60 で圧力が下がらないまで攪拌した。そして攪拌を停止させ、水素ガスを放出し、反応系を回転蒸発により濃縮させた後、3 N 塩酸水溶液で pH < 3 に系を調整し、ジエチルエーテル (10 mL × 3) で抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。吸引ろ過により乾燥剤を除去し、回転蒸発により溶媒

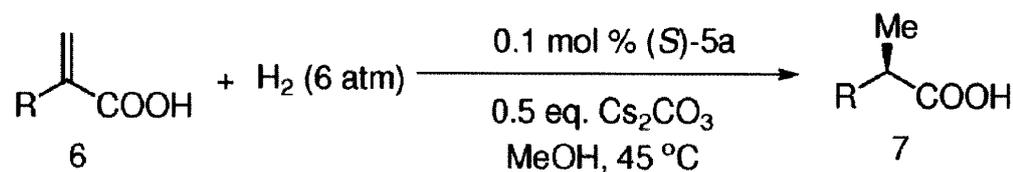
を除去し、白色固体として目的生成物(R)-7aを得た。¹H NMRによりその転化率を分析したところ、100%であり、収率が98%である。それを対応するメチルエステルに転化した後、キラルGCによりそのee値を分析したところ、97%である。

【0094】

実施例12：0.6MPaの水素ガスの圧力における - 置換アクリル酸の水素化

【0095】

【化29】



10

【0096】

グローブボックスで触媒(S)-5a(0.9mg、0.0005mmol)、-置換アクリル酸6(0.5mmol)、炭酸セシウム(82mg、0.25mmol)を量り取って、攪拌子を備えた反応内管に加え、密閉して用意した。取り出した後、シリンジでメタノール(2mL)を加え、内管を水素化反応釜に置き、加圧-放気の操作(3~5回)により、水素ガス雰囲気へ置換し、最後に水素ガスの圧力を0.6MPaに設定し、45

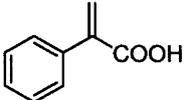
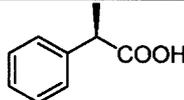
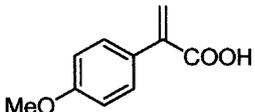
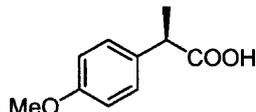
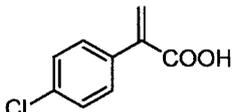
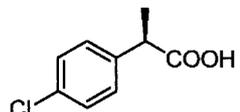
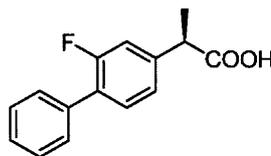
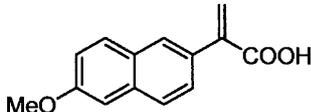
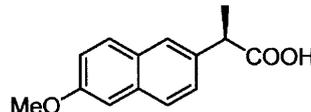
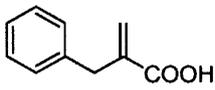
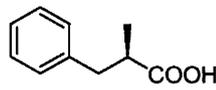
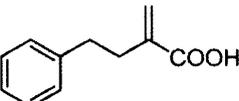
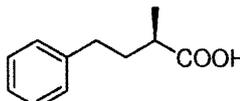
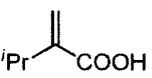
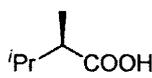
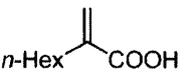
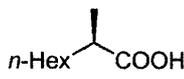
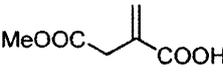
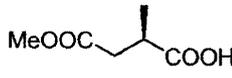
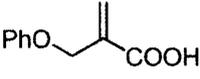
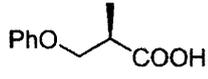
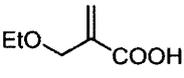
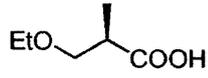
で圧力が下がらないまで攪拌した。そして攪拌を停止させ、水素ガスを放出し、反応系を回転蒸発により濃縮させた後、以3N塩酸水溶液でpH<3に系を調整し、ジエチルエーテル(10mL×3)で抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。吸引ろ過により乾燥剤を除去し、回転蒸発により溶媒を除去し、目的生成物7を得た。¹H NMRによりその転化率を分析し、全ての反応はいずれも完全に転化した。生成物を対応するメチルエステル又はアミドに転化した後、キラルGC、キラルHPLC又はキラルSFCによりそのee値を分析した。得られた実験結果を表6に示した。

20

【0097】

【表 6】

表 6 : 0.6 MP a における α -置換アクリル酸の不斉接触水素化の結果

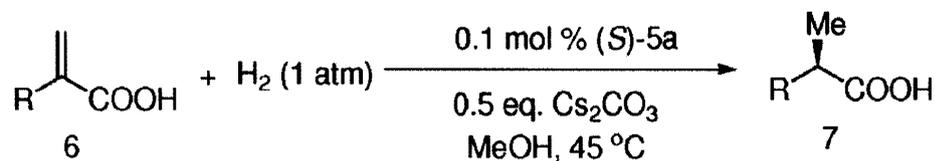
基質 6	生成物 7	時間	収率 (%)	ee 値 (%)	
		15 min	97	98 (R)	
		15 min	98	98 (R)	10
		30 min	98	97 (R)	
		15 min	99	96 (R)	
		15 min	99	97 (R)	20
		15 min	99	98 (R)	
		1 h	99	92 (R)	
		25 min	97	96 (R)	30
		30 min	97	94 (R)	
		15 min	99	95 (R)	
		15 min	94	96 (R)	
		15 min	98	95 (R)	40

【 0 0 9 8 】

実施例 13 : 常圧における α -置換アクリル酸の水素化

【 0 0 9 9 】

【 化 3 0 】



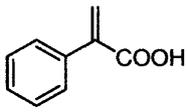
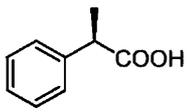
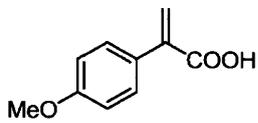
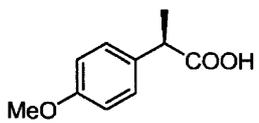
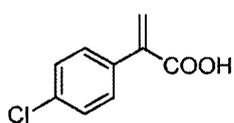
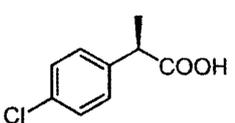
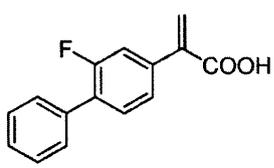
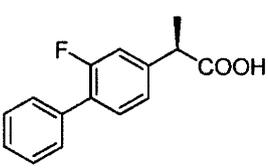
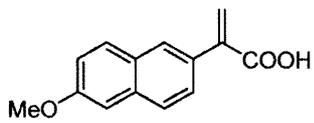
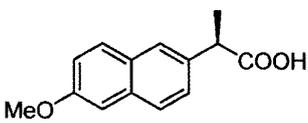
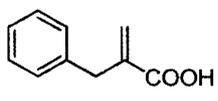
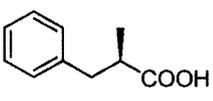
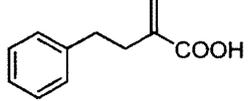
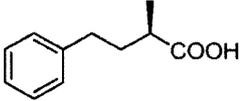
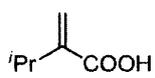
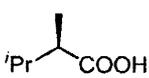
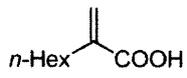
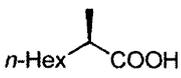
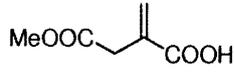
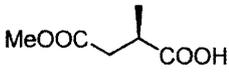
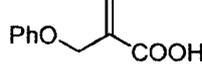
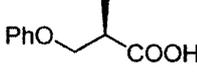
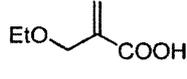
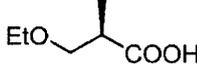
【0100】

グローブボックスで触媒(S)-5a(0.9 mg、0.0005 mmol)、 α -置換アクリル酸6(0.5 mmol)、炭酸セシウム(82 mg、0.25 mmol)を量り取って、攪拌子を備えたSchlenk反応管に加え、密閉して用意した。取り出した後、シリンジでメタノール(2 mL)を加え、真空ラインで水素ガス雰囲気置換し、常圧で水素化し、TLCにより完全に転化まで反応したことを検出した。そして、攪拌を停止させ、反応系を回転蒸発により濃縮させた後、3 N塩酸水溶液でpH < 3に系を調整し、ジエチルエーテル(10 mL \times 3)で抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。吸引ろ過により乾燥剤を除去し、回転蒸発により溶媒を除去し、目的生成物7を得た。¹H NMRによりその転化率を分析し、全ての反応はいずれも完全に転化した。生成物に対応するメチルエステル又はアミドに転化した後、キラルGC、キラルHPLC又はキラルSFCによりそのee値を分析した。得られた実験結果を表7に示した。

【0101】

【表 7】

表 7：常圧における α -置換アクリル酸の不斉接触水素化の結果

基質 6	生成物 7	時間	収率 (%)	ee 値 (%)
		4 h	95	98 (R)
		4 h	96	99 (R)
		8 h	96	98 (R)
		4 h	98	97 (R)
		4 h	98	98 (R)
		4 h	98	98 (R)
		4 h	98	97 (R)
		4 h	95	96 (R) ^a
		4 h	96	98 (R) ^a
		4 h	96	97 (R)
		4 h	98	96 (R)
		4 h	97	98 (R)

^a S/C = 500

【 0 1 0 2 】

本発明で提出したスピロベンジルアミン・ホスフィン及びその製造方法並びにその使用については、実施例により述べたが、当業者は本発明の内容、主旨を逸脱しない範囲で、本願にかかるスピロベンジルアミン・ホスフィン及びその製造方法並びにその使用をvariety又は適切な変更及び組み合わせを施すことにより、本発明の技術を実現できることが明らかである。特に指摘すべきのは、全ての類似な差し替え及び変わりは当業者にとって明らかであり、それらは全て本発明の主旨、範囲及び内容に含まれると見なされる。

10

20

30

40

【 國際調查報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/CN2012/079257
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
See the extra sheet		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
IPC: C07F 9, C07F 19, B01J 31, C07B 35, C07C 51, C07C 57, C07C 59, C07C 53, C07C 67, C07C 69		
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 practicable, search terms used)		
CNKI, CNPAT, WPI, EPODOC, CAPLUS, REGISTRY(STN)		
Ir, ligand, complex, spiro, benzylamine, bindane, phosphino, phosphine, iridium, catalyst, search according to the structure of the compound of formula I in claim 1		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	CN 102391306 A (UNIV NANKAI), 28 March 2012 (28.03.2012), see the whole document, especially claims 1-10	1-10
A	CN 101671365 A (UNIV NANKAI), 17 March 2010 (17.03.2010), see the whole document, especially claims 1-10	1-10
A	CN 102040625 A (UNIV NANKAI), 04 May 2011 (04.05.2011), see claims 1-10, examples 1 and 11	1-10
A	XIE, JIAN-HUA et al., An Additional Coordination Group Leads to Extremely Efficient Chiral Iridium Catalysts for Asymmetric Hydrogenation of Ketones, <i>Angewandte Chemie, International Edition</i> , 12 July 2011, Vol. 50, No. 32, pages 7329-7332, see schemes 2-3 and table 1	1-10
<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 application or patent 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 20 Oct. 2012 (20.10.2012)		Date of mailing of the international search report 08 Nov. 2012 (08.11.2012)
Name and mailing address of the ISA State Intellectual Property Office of the P. R. China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No. (86-10)62019451		Authorized officer CHANG, Xiaoyu Telephone No. (86-10)62084403

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2012/079257

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 102391306 A	28.03.2012	none	
CN 101671365 A	17.03.2010	none	
CN 102040625 A	04.05.2011	WO 2012065571 A1	24.05.2012

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2012/079257**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC:

C07F 9/50 (2006.01) i
C07F 19/00(2006.01) i
B01J 31/24(2006.01) i
C07B 35/02(2006.01) i
C07C 51/36(2006.01) i
C07C 57/30(2006.01) i
C07C 59/64(2006.01) i
C07C 57/58(2006.01) i
C07C 53/128(2006.01) i
C07C 67/303(2006.01) i
C07C 69/42(2006.01) i
C07C 59/13(2006.01) i
C07C 59/125(2006.01) i

国际检索报告		国际申请号 PCT/CN2012/079257
A. 主题的分类		
参见附加页		
按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类		
B. 检索领域		
检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)		
IPC: C07F 9, C07F 19, B01J 31, C07B 35, C07C 51, C07C 57, C07C 59, C07C 53, C07C 67, C07C 69		
包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献		
在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))		
CNKI, CNPAT, WPI, EPODOC, CAPLUS, REGISTRY (STN)		
浙江九洲+浙江九州, 南开大学, 周其林+朱守非+余艳波+李坤+王立新, 螺环, 胍, 膦, 催化, 配合物, 络合物, 配体, 铱, 氢化, Ir, ligand, complex, spiro, benzylamine, biindane, phosphino, phosphine, iridium, catalyst, 根据权利要求 1 式 I 化合物的结构检索		
C. 相关文件		
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
PX	CN 102391306 A (南开大学), 28.3月 2012 (28.03.2012), 参见全文, 尤其是权利要求 1-10	1-10
A	CN 101671365 A (南开大学), 17.3月 2010 (17.03.2010), 参见全文, 尤其是权利要求 1-10	1-10
A	CN 102040625 A (南开大学), 04.5月 2011 (04.05.2011), 参见权利要求 1-10, 实施例 1、11	1-10
A	XIE, JIAN-HUA 等, An Additional Coordination Group Leads to Extremely Efficient Chiral Iridium Catalysts for Asymmetric Hydrogenation of Ketones, Angewandte Chemie, International Edition, 12.7月 2011, 第 50 卷, 第 32 期, 第 7329-7332 页, 参见图 2-3、表 1	1-10
<input type="checkbox"/> 其余文件在 C 栏的续页中列出。 <input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。		
* 引用文件的具体类型:		
“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件		“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件
“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利		“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性
“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)		“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性
“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件		“&” 同族专利的文件
“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件		
国际检索实际完成的日期 20.10 月 2012(20.10.2012)		国际检索报告邮寄日期 08.11 月 2012 (08.11.2012)
ISA/CN 的名称和邮寄地址: 中华人民共和国国家知识产权局 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路 6 号 100088 传真号: (86-10)62019451		受权官员 常晓屿 电话号码: (86-10) 62084403

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2012/079257

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
CN 102391306 A	28. 03. 2012	无	
CN 101671365 A	17. 03. 2010	无	
CN 102040625 A	04. 05. 2011	WO 2012065571 A1	24. 05. 2012

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2012/079257

A. 主题的分类

按照国际专利分类表(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类

C07F 9/50 (2006.01) i

C07F 19/00(2006.01) i

B01J 31/24(2006.01) i

C07B 35/02(2006.01) i

C07C 51/36(2006.01) i

C07C 57/30(2006.01) i

C07C 59/64(2006.01) i

C07C 57/58(2006.01) i

C07C 53/128(2006.01) i

C07C 67/303(2006.01) i

C07C 69/42(2006.01) i

C07C 59/13(2006.01) i

C07C 59/125(2006.01) i

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 51/36 (2006.01)	C 0 7 C 51/36	
C 0 7 C 53/126 (2006.01)	C 0 7 C 53/126	
C 0 7 C 59/68 (2006.01)	C 0 7 C 59/68	
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	
B 0 1 J 31/24 (2006.01)	B 0 1 J 31/24	Z
B 0 1 J 31/22 (2006.01)	B 0 1 J 31/22	Z
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, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, T M), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, R S, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, H U, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI , NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN

(72) 発明者 李坤

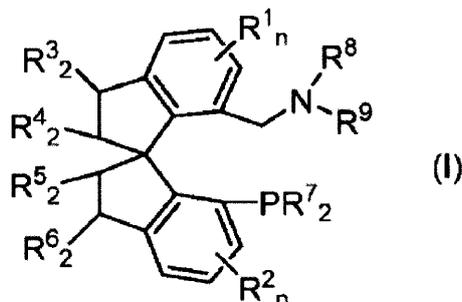
中国天津市衛津 9 4 号南開大学元素有機化学研究所

(72) 発明者 王立新

中国天津市衛津 9 4 号南開大学元素有機化学研究所

F ターム (参考) 4G169 AA02 AA06 BA21A BA21B BA27A BA27B BB08B BB13B BB18B BC72A
 BC72B BC74A BC74B BD03B BD07B BD15B BE06A BE09A BE10A BE14A
 BE14B BE21A BE22B BE25A BE26B BE27B BE33A BE35B BE36A BE36B
 BE37A BE37B BE41B BE45B BE46B CB02 CB25 CB57 CB62 CB76
 DA05 EE09
 4H006 AA02 AC11 AC81 AC83 BA22 BA41 BA48 BA61 BA81 BB11
 BC11 BE20 BJ50 BP30
 4H039 CA10 CB10
 4H050 AA01 AB40

【要約の続き】



【選択図】なし