



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 1445224 B

(45) 授权公告日 2012.07.11

(21) 申请号 03107316.6

A61K 31/165 (2006.01)

(22) 申请日 2003.03.20

A61P 43/00 (2006.01)

(30) 优先权数据

10212301.2 2002.03.20 DE

(56) 对比文件

Tetrahedron: Asymmetry

10.1999, P4663-4666.

(73) 专利权人 赛拓有限责任公司

地址 德国朗根费尔德

审查员 李捷

(72) 发明人 M·埃克尔特 C·德雷斯巴赫

B·博施 A·施托勒

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

司 72001

代理人 卢新华 马崇德

(51) Int. Cl.

C07D 333/20 (2006.01)

C07D 333/24 (2006.01)

C07C 215/30 (2006.01)

C07C 215/68 (2006.01)

C07C 213/00 (2006.01)

C07C 235/32 (2006.01)

C07C 217/48 (2006.01)

C07F 15/00 (2006.01)

A61K 31/381 (2006.01)

A61K 31/13 (2006.01)

权利要求书 3 页 说明书 19 页

(54) 发明名称

制备芳基氨基丙醇的方法

(57) 摘要

制备芳基氨基丙醇的方法本发明涉及对映体富集的芳基氨基丙醇的制备方法和其用途以及中间体。

1. 制备对映体富集的通式 (I) 的化合物的方法



其中

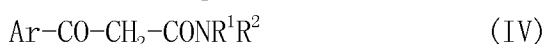
Ar 是 2-噻吩-基, 和

R^1 和 R^2 各自独立地是氢、 $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ -烷基、苯基、苄基或邻、间或对甲苯基,

所述方法包括:

a) 将通式 (II) 的化合物转化为通式 (III) 的对映体富集的化合物或者将通式 (IV) 的化合物转化为通式 (V) 的对映体富集的化合物,

其中, 通式 (II)、(III)、(IV) 和 (V) 的化合物由以下式代表: $\text{Ar}-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{COOR}^3$ (II)



其中, 在每种情况下,

Ar 如在通式 (I) 中的定义, 和

R^1 和 R^2 各自如在通式 (I) 中的定义, 和

R^3 是氢、 $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ -烷基、苯基、苄基、吡啶基、邻、间或对甲苯基或蒽基, 和

其中该转化按如下进行

(i) 在钌配合物存在下, 其中所用的钌配合物通过通式 (XII) 的化合物与通式 (XIII) 的化合物反应而制备, 或者通式 (XIV) 的配合物,

其中

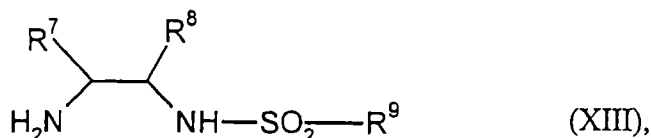
通式 (XII) 的化合物是



芳烃为枯烯、苯或均三甲苯, 并且

X 为氯, 并且

其中, 在通式 (XIII) 中



R^7 和 R^8 是苯基, 和

R^9 为对甲苯基,

和其中, 在通式 (XIV) $[\text{RuX}_2(\text{芳烃})\{(\text{XIII})\}]$ 中

芳烃和 X 各自如在通式 (XII) 中的定义和式中的 (XIII) 表示上述定义的通式 (XIII) 的化合物,

其中反应温度是 -10 到 150°C , 和

其中钌的摩尔量基于使用的底物是 0.01 到 $1.0\text{mol}\%$,

ii) 在至少一种胺存在下, 所述至少一种胺中的至少一些以质子化的形式存在,

iii) 与甲酸、甲酸酯或者其混合物

进行反应,

和

b) 在通式 (II) 的化合物被用于步骤 a) 的情况下,使通式 (III) 的对映体富集的化合物与通式 (VI) 的胺反应



其中 R^1 和 R^2 各自如在通式 (I) 中的定义,得到上述定义的通式 (V) 的对映体富集的化合物,和

c) 将通式 (V) 的对映体富集的化合物通过还原转化成上述定义的通式 (I) 的对映体富集的化合物。

2. 权利要求 1 的方法,所述方法还包括

d) 使所述对映体富集的通式 (I) 的化合物在碱存在下与通式 (XVI I) 的化合物反应

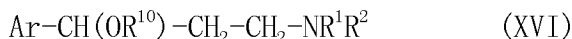


其中

R^{10} 是苯基或者萘基,其可以不被取代,或被一个或多个取代基取代,所述取代基各自独立地选自氰基、 $\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_{12}-\text{烷基})$ 、 $\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_{12}-\text{烷基})$ 、 $(\text{C}_1-\text{C}_{12}-\text{烷基})$ 、氟、氯、溴、 $\text{C}_1-\text{C}_{12}-\text{氟代烷基}$,其中氟代烷基是单、多或者全氟烷基,和

卤素是氟、氯或溴或碘,

得到通式 (XVI) 的化合物



其中 Ar、 R^1 、 R^2 和 R^{10} 各自如以上的定义。

3. 权利要求 1 的方法,其特征在于如权利要求 1 中定义的通式 (II) 的化合物被用于步骤 a)。

4. 权利要求 2 的方法,其特征在于如权利要求 1 中定义的通式 (II) 的化合物被用于步骤 a)。

5. 权利要求 3 的方法,其特征在于使用的通式 (II) 的化合物选自:

3-氧代-3-(2-噻吩基)丙酸甲酯、3-氧代-3-(2-噻吩基)丙酸乙酯、3-氧代-3-(2-噻吩基)丙酸异丙酯、3-氧代-3-(2-噻吩基)丙酸叔丁酯和 3-氧代-3-(2-噻吩基)丙酸 2-乙基己酯。

6. 权利要求 4 的方法,其特征在于使用的通式 (II) 的化合物选自:

3-氧代-3-(2-噻吩基)丙酸甲酯、3-氧代-3-(2-噻吩基)丙酸乙酯、3-氧代-3-(2-噻吩基)丙酸异丙酯、3-氧代-3-(2-噻吩基)丙酸叔丁酯和 3-氧代-3-(2-噻吩基)丙酸 2-乙基己酯。

7. 权利要求 1 的方法,其特征在于,通式 (II) 的化合物通过通式 (IX) 的化合物



其中 Ar 具有与在通式 (I) 中规定的相同的定义,

与通式 (X) 的化合物进行反应而制备



其中 R^3 基团各自独立地具有与在通式 (II) 中描述的相同的定义。

8. 权利要求 1 的方法,其特征在于,通式 (IV) 的化合物通过通式 (IX) 的化合物



其中 Ar 具有与在通式 (I) 中规定的相同的定义，
与通式 (XI) 的化合物进行反应而制备



其中 R^1 、 R^2 和 R^3 基团各自独立地具有与在通式 (I)、(II) 和 (III) 中描述的相同的定义。

9. 权利要求 1 的方法，其特征在于所使用的钌配合物通过 S,S- 或者 R,R-N- 对甲苯磺酰基-1,2- 二苯基乙二胺和（桔烯）二氯化钌二聚体反应而制备。

10. 权利要求 1 的方法，其特征在于，使用甲酸和三乙胺的混合物。

11. 权利要求 1 的方法，其特征在于，在步骤 c) 中的还原用氢化铝锂进行。

制备芳基氨基丙醇的方法

技术领域

[0001] 本发明涉及对映体富集的芳基氨基丙醇的制备方法和其用途以及中间体。

背景技术

[0002] 1-芳基-3-氨基丙-1-醇在工业上具有重要性,尤其是作为制药中间体。例如,某些 1-芳基-3-氨基丙-1-醇作为前体物质用于制备血清素或者去甲肾上腺素摄取抑制剂。就某些这类抑制剂而言,可以证明某些对映体不仅是无活性的或者少活性的,而且甚至可能具有不希望的副作用 (US-A5, 104, 899)。

[0003] Corey 和 Reichard (Tetrahedron Letters, 39, 5207, 1989) 描述了用于制备 S-氟西汀的方法,其中在一个重要步骤中,将 2-氯乙基苯基酮用手性硼烷不对称还原,得到 S-3-氯-1-苯基-1-丙醇。

[0004] 在与碘化钠和甲胺反应之后,获得了 (S)-3-(甲基氨基)-1-苯基丙-1-醇,其可以进一步反应得到最终产品。该方法的缺点是必须使用昂贵的试剂并且总产率仅仅为 77 到 82%。

[0005] 在 Chirality 2000, 12, 26-29 中描述了从 1-(2-噻吩-基)-3-氯丙-1-酮制备对映体富集的 (1S)-3-(甲基氨基)-1-(2-噻吩-基)-1-丙醇的方法。在还原成外消旋的 3-氯-1-(2-噻吩基)-1-丙醇之后,将该消旋物进行酶催化分离, (S)-对映体进一步与 NaI 和甲胺反应,得到 (S)-3-(甲基氨基)-1-(2-噻吩-基)-丙-1-醇。该方法的缺点是酶催化的外消旋物分离原则上仅提供 50% 的所需对映体,因此总产率在经济上是无法接受的。

[0006] 类似的合成路线描述于 J. Lab. Comp. Radiopharm. 1995, 36, 213-223, 其中将 1-(2-噻吩-基)-3-氯丙-1-酮用硼烷和 oxazaborolidine 不对称还原。在这一步骤中产率仅仅为 61%,这使得全过程是不经济的。

[0007] 因此需要一种有效的和广泛适用的制备对映体富集的芳基氨基丙醇的方法,其起始于可用简单的方式获得的反应物。

发明内容

[0008] 现在已经发现了制备对映体富集的通式 (I) 的化合物的方法

[0009] $\text{Ar}-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NR}^1\text{R}^2$ (I)

[0010] 其中

[0011] Ar 是取代或未取代的芳基,和

[0012] R^1 和 R^2 各自独立地是氢、 C_1 - C_{20} -烷基、 C_4 - C_{14} -芳基或者 C_5 - C_{15} -芳烷基,或者两个 R^1 和 R^2 基团一起是 C_3 - C_{12} -亚烷基,

[0013] 其特征在于:

[0014] a) 通式 (II) 的化合物被转化为通式 (III) 的对映体富集的化合物或者通式 (IV) 的化合物被转化为通式 (V) 的对映体富集的化合物

[0015] $\text{Ar}-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{COOR}^3$ (II)

[0016] $\text{Ar}-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{COOR}^3$ (III)

[0017] $\text{Ar}-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CONR}^1\text{R}^2$ (IV)

[0018] $\text{Ar}-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{CONR}^1\text{R}^2$ (V)

[0019] 其中,在每种情况下,

[0020] Ar 如在通式 (I) 下的定义,和

[0021] R^1 和 R^2 各自如在通式 (I) 下的定义,和

[0022] R^3 是氢、 C_1-C_{20} -烷基、 C_4-C_{14} -芳基或者 C_5-C_{15} -芳烷基,和

[0023] 其中该反应如下进行

[0024] - 在过渡金属催化剂存在下

[0025] - 使用氢或者氢转移化合物或者其混合物,和

[0026] b) 在通式 (II) 的化合物被用于步骤 a) 的情况下,通式 (III) 的对映体富集的化合物与通式 (VI) 的胺反应

[0027] HNR^1R^2 (VI)

[0028] 其中 R^1 和 R^2 各自如在通式 (I) 下的定义,得到上述定义的通式 (V) 的对映体富集的化合物,和

[0029] c) 通式 (V) 的对映体富集的化合物通过还原转化成上述定义的通式 (I) 的对映体富集的化合物。

[0030] 应当指出,本发明的范围也包括对于每一特征指定的优选范围和方面的需要的结合。

[0031] 对于本发明的目的,对映体富集的指对映体纯的化合物,或者化合物的对映体混合物,其中一种对映体相对于另一种对映体以对映体过量方式存在,在下文中也称为 ee (对映体过量)。该对映体过量优选为 10 到 100% ee、尤其优选 60 到 100% ee 和非常尤其优选 85 到 100% ee。

[0032] 对于本发明的目的,对映体富集尤其涉及与 Ar 基团邻接的碳的构型。

[0033] 在通式 (I) 到 (V) 中,Ar 优选是具有 6 到 24 个骨架碳原子的碳环芳族基团或者具有 4 到 24 个骨架碳原子的杂芳族基团,其中每个环没有、有一个、两个或三个骨架碳原子,但在整个杂芳族基团中的至少一个骨架碳原子可以被选自氮、硫或者氧的杂原子取代。

[0034] 所述碳环芳族基团或者杂芳族基团还可以被最多每环五个相同或者不同的取代基取代,所述取代基选自羟基、氟、硝基、氰基、游离或者保护的甲酰基、 C_1-C_{12} -烷基、 C_1-C_{12} -卤代烷基、 C_5-C_{14} -芳基、 C_6-C_{15} -芳烷基、 $-\text{PO}-[(\text{C}_1-\text{C}_8)-\text{烷基}]_2$ 、 $-\text{PO}-[(\text{C}_5-\text{C}_{14})-\text{芳基}]_2$ 、 $-\text{PO}-[(\text{C}_1-\text{C}_8-\text{烷基})(\text{C}_5-\text{C}_{14})-\text{芳基}]$ 、三($\text{C}_1-\text{C}_8-\text{烷基}$)甲硅烷氧基或者通式 (VII) 的基团

[0035] $\text{A}-\text{B}-\text{D}-\text{E}$ (VII)

[0036] 其中,各自独立地,

[0037] A 不存在或者是 C_1-C_8 -亚烷基,和

[0038] B 不存在或者是氧、硫或者 NR^4 ,

[0039] 其中 R^4 是氢、 C_1-C_8 -烷基、 C_6-C_{15} -芳烷基或者 C_5-C_{14} -芳基,和

[0040] D 是羰基,和

[0041] E 是 R^5 、 OR^5 、 NHR^6 或 $N(R^6)_2$,

[0042] 其中 R^5 是 C_1-C_8 -烷基、 C_6-C_{15} -芳烷基、 C_1-C_8 -卤代烷基或者 C_5-C_{14} -芳基,和

[0043] R^6 在每种情况下独立地是 C_1-C_8 -烷基、 C_6-C_{15} -芳烷基或者 C_6-C_{14} -芳基,或者 $N(R^6)_2$ 一起是环状的氨基基团,

[0044] 或者通式 (VIIIa-e) 的基团

[0045] A-E (VIIIa)

[0046] A-SO₂-E (VIIIb)

[0047] A-B-SO₂R² (VIIIc)

[0048] A-SO₃W (VIIIId)

[0049] A-COW (VIIIe)

[0050] 其中 A、B、E 和 R² 各自如上述的定义,和 W 是 OH、NH₂ 或者 OM,其中 M 是碱金属离子、半当量的碱土金属离子、铵离子或者有机铵离子。

[0051] 尤其优选,在通式 (I) 到 (V) 中,Ar 是具有总共 6 到 14 个骨架碳原子的单环或者二环碳环芳族基团,或者具有 4 到 12 个骨架碳原子的单环或者二环杂芳族基团,其中每环上没有、有一个、两个或三个骨架碳原子、但是在整个杂芳族基团中至少一个骨架碳原子可以被选自氮、硫或者氧的杂原子取代,并且其中所述单环或者二环芳族基团可以在每环上不被取代、被一个、两个或三个基团取代,每个基团独立地选自羟基、 C_1-C_{12} -烷基、氰基、COOH、COOM、COO- (C_1-C_{12} -烷基)、COO- (C_4-C_{10} -芳基)、CO- (C_1-C_{12} -烷基)、CO- (C_4-C_{10} -芳基)、O- (C_1-C_{12} -烷基)、(C_1-C_{12} -烷基)-O- (C_1-C_{12} -烷基)、(C_4-C_{10} -芳基)-O- (C_1-C_{12} -烷基)、O- (C_4-C_{10} -芳基)、O-CO- (C_4-C_{10} -芳基)、O-CO- (C_1-C_{12} -烷基)、OCOO- (C_1-C_{12} -烷基)、N- (C_1-C_{12} -烷基)₂、NH- (C_1-C_{12} -烷基)、N (C_4-C_{10} -芳基)₂、NH- (C_4-C_{10} -芳基)、氟、氯、溴、NO₂、SO₃H、SO₃M、SO₂ (C_1-C_{12} -烷基)、SO (C_1-C_{12} -烷基)、 C_1-C_{12} -氟代烷基,其中如上述定义的,氟代烷基是单、多或者全氟代烷基, NHCO- (C_1-C_{12} -烷基)、CONH₂、CONH- (C_1-C_{12} -烷基)、NHC00- (C_1-C_{12} -烷基)、PO (C_4-C_{10} -芳基)₂、PO (C_1-C_{12} -烷基)₂、PO₃H₂、PO₃M₂、PO₃HM、PO (O (C_1-C_{12} -烷基)₂),其中 M 在每种情况下是碱金属离子或者半当量的碱土金属离子。

[0052] 非常尤其优选,芳基是苯基、2- 或者 3- 苯硫基、2- 或者 3- 呋喃基、2- 或者 3- 吡咯基、3- 或者 4- 吡唑基、1-、2- 或者 4- 噻唑基、1-、2- 或者 4- 噁唑基、2-、4- 或者 5- 咪唑基、2-、3- 或者 4- 吡啶基、2- 或者 3- 吡嗪基、2-、4- 或者 5- 嘧啶基、3-、4-、5- 或者 6- 哒嗪基、2- 或者 3- 吡啶基、3- 吡唑基、吡唑基、2- 或者 3- 苯并呋喃基、2- 或者 3- 苯并噻吩-基、2-、3- 或者 4- 喹啉基、异喹啉基 2-、4-、6- 或者 7- 蝶啶基或者 2-、3-、4-、5-、6-、8-、9- 或者 10- 菲基,其中每一所述基团每环上不具有、具有一个或二个基团,每个基团独立地选自 C_1-C_4 -烷基、氰基、COO- (C_1-C_4 -烷基)、O- (C_1-C_4 -烷基)、N (C_1-C_4 -烷基)₂、NH- (C_1-C_4 -烷基)、氟、氯、溴或者 C_1-C_4 -氟代烷基、例如三氟甲基、2,2,2- 三氟乙基或者五氟乙基。

[0053] 甚至更优选 Ar 是 2- 噻吩-基。

[0054] 通式 (I)、(IV)、(V) 和 (VI) 中的 R¹ 于是 R² 优选各自独立地是氢、甲基、乙基、异丙基、苯基或者苄基。

[0055] 在通式 (I)、(IV) 和 (V) 中, NR¹R² 整体地尤其优选是甲氨基、乙氨基和异丙氨基,和在通式 (VI) 中, HNR¹R² 是甲胺、乙胺和异丙胺。

[0056] NR¹R² 在通式 (I)、(IV) 和 (V) 中整体地非常尤其优选是甲基氨基,和在通式 (VI)

中, HNR^1R^2 是甲胺。

[0057] 通式 (II) 和 (III) 中的 R^3 在每种情况下优选是氢、甲基、乙基、异丙基、正丙基、叔丁基、正丁基、异丁基、苯基或者苄基, 但是尤其优选甲基和乙基, 并且非常特别优选甲基。

[0058] 对于本发明方法, 优选的通式 (II) 的化合物是:

[0059] 3-氧代-3-(2-噻吩基)丙酸甲酯、3-氧代-3-(2-噻吩基)丙酸乙酯、3-氧代-3-(2-噻吩基)丙酸异丙酯、3-氧代-3-(2-噻吩基)丙酸叔丁酯、3-氧代-3-(2-噻吩基)丙酸 2-乙基己酯、3-氧代-3-(苯基)丙酸甲酯、3-氧代-3-(苯基)丙酸乙酯、3-氧代-3-(苯基)丙酸异丙酯、3-氧代-3-(苯基)丙酸叔丁酯、3-氧代-3-(苯基)丙酸 2-乙基己酯、3-氧代-3-(4-甲基苯基)丙酸甲酯、3-氧代-3-(4-甲基苯基)丙酸乙酯、3-氧代-3-(4-甲基苯基)丙酸异丙酯、3-氧代-3-(4-甲基苯基)丙酸叔丁酯和 3-氧代-3-(4-甲基苯基)丙酸 2-乙基己酯。

[0060] 对于本发明方法, 优选的通式 (IV) 的化合物是:

[0061] 3-氧代-3-(苯基)丙酰胺、N-甲基-3-氧代-3-(苯基)丙酰胺、N-苄基-3-氧代-3-(苯基)丙酰胺、N,N-二甲基-3-氧代-3-(苯基)丙酰胺、3-氧代-3-(4-甲基苯基)丙酰胺、N-甲基-3-氧代-3-(4-甲基苯基)丙酰胺、N-苄基-3-氧代-3-(4-甲基苯基)丙酰胺、N,N-二甲基-3-氧代-3-(4-甲基苯基)丙酰胺、3-氧代-3-(2-噻吩基)丙酰胺、N-甲基-3-氧代-3-(2-噻吩基)丙酰胺和 N-苄基-3-氧代-3-(2-噻吩基)丙酰胺。

[0062] 对于本发明方法, 在步骤 a) 中优选使用通式 (II) 的化合物, 其定义和优选方面如以上所规定的。

[0063] 对于本发明方法, 在步骤 a) 中尤其优选使用通式 (II) 的化合物, 其定义和优选方面如以上对于 Ar 和 R^1 所规定的, 并且在步骤 b) 中与甲胺反应。

[0064] 可以用于本发明方法的通式 (II) 的化合物可以例如通过反应通式 (IX) 的化合物

[0065] $\text{Ar}-\text{CO}-\text{CH}_3$ (IX)

[0066] 其中 Ar 具有与在通式 (I) 下规定的相同的定义和优选方面,

[0067] 与通式 (X) 的化合物进行制备

[0068] $\text{R}^3-\text{O}-\text{CO}-\text{OR}^3$ (X)

[0069] 其中 R^3 基团各自独立地具有与在通式 (II) 下描述的相同的定义和优选方面。

[0070] 一个例子是 2-乙酰噻吩与碳酸二甲酯、碳酸二乙酯、碳酸二苯酯或者碳酸二苄酯的反应。

[0071] 可以用于本发明方法的通式 (IV) 的化合物可以按类似于通式 (II) 化合物的方式制备, 例如通过通式 (IX) 的化合物与通式 (XI) 的化合物的碱催化反应制备:

[0072] $\text{R}^3-\text{O}-\text{CO}-\text{NR}^1\text{R}^2$ (XI)

[0073] 其中 R^1 、 R^2 和 R^3 基团各自独立地、但优选相同地具有在通式 (II) 和 (IV) 下描述的相同的定义和优选方面。

[0074] 通式 (XI) 的化合物的例子包括:

[0075] N-甲基氨基甲酸甲酯、N-甲基氨基甲酸乙酯、N-甲基氨基甲酸甲酯、N-甲基氨基甲酸乙酯、N,N-二甲基氨基甲酸甲酯和 N,N-二甲基氨基甲酸乙酯。

[0076] 这类反应例如描述于 Tetrahedron Lett. 1998, 39, 4995, 并且例如可以按类似方式应用于 2-乙酰噻吩与 N-甲基氨基甲酸甲酯或者 N-甲基氨基甲酸乙酯的反应。

[0077] 可以用于本发明方法的通式 (IV) 的化合物同样可以通过通式 (IX) 的化合物与异氰酸酯的碱催化反应制备, 如 Synth. Commun. 1987, 17, 13-18 所描述的。例子是 2- 乙酰噻吩与异氰酸甲酯、异氰酸乙酯或者异氰酸苄酯的反应。

[0078] 对于本发明的目的, 芳基例如和优选是碳环芳族基团或者杂芳族基团, 其每个环不包含、包含一个、两个或三个杂原子、但在整个杂芳族基团中包含至少一个杂原子, 其选自氮、硫或者氧。该碳环芳族基团或者杂芳族基团还可以被每个环最多五个取代基取代, 每个取代基独立地、例如和优选选自羟基、 C_1-C_{12} - 烷基、氰基、 $COOH$ 、 $COOM$, 其中 M 是碱金属离子或者半当量的碱土金属离子, $COO-(C_1-C_{12}-\text{烷基})$ 、 $COO-(C_4-C_{10}-\text{芳基})$ 、 $CO-(C_1-C_{12}-\text{烷基})$ 、 $CO-(C_4-C_{10}-\text{芳基})$ 、 $O-(C_1-C_{12}-\text{烷基})$ 、 $O-(C_4-C_{10}-\text{芳基})$ 、 $N(C_1-C_{12}-\text{烷基})_2$ 、 $NH-(C_1-C_{12}-\text{烷基})$ 、氟、氯、溴、 C_1-C_{12} - 氟代烷基, 其中氟代烷基是单、多或者全氟取代的烷基, 如以上定义的, $CONH_2$ 、 $CONH-(C_1-C_{12}-\text{烷基})$ 、 $NHCOO-(C_1-C_{12}-\text{烷基})$ 。

[0079] 上述情况也适用于所述芳烷基基团的芳基部分。

[0080] 对于本发明的目的, 烷基或者亚烷基或者烷氧基在每种情况下独立地是直链、环状、支链或者无支链的烷基或者亚烷基或者烷氧基基团, 其可以任选地进一步被 C_1-C_4 - 烷氧基基团取代。上述情况也适用于所述芳烷基基团的亚烷基部分。

[0081] 在全部上下文中, C_1-C_6 - 烷基例如是甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、正戊基、环己基和正己基, C_1-C_8 - 烷基还例如是正庚基、正辛基或者异辛基, C_1-C_{12} - 烷基还例如是正癸基和正十二烷基, 和 C_1-C_{20} - 烷基还进一步是正十六烷基和正十八烷基。

[0082] 例如, C_1-C_4 - 亚烷基在全部上下文中优选是亚甲基、1, 1- 亚乙基、1, 2- 亚乙基、1, 1- 亚丙基、1, 2- 亚丙基、1, 3 亚丙基、1, 1- 亚丁基、1, 2- 亚丁基、2, 3- 亚丁基和 1, 4- 亚丁基, 和 C_1-C_8 - 亚烷基还是 1, 5- 亚戊基、1, 6- 亚己基、1, 1- 亚环己基、1, 4- 亚环己基、1, 2- 亚环己基和 1, 8- 亚辛基。

[0083] 例如, C_1-C_4 - 烷氧基在全部上下文中优选是甲氧基、乙氧基、异丙氧基、正丙氧基、正丁氧基和叔丁氧基, 和 C_1-C_8 - 烷氧基还是环己基氧基。

[0084] 作为取代基, 通称芳基包括碳环基团和杂芳族基团, 其中每环没有、有一个、两个或三个骨架原子、但在整个基团中有至少一个骨架原子是选自氮、硫或者氧的杂原子。 C_5-C_{10} - 芳基例如和优选是苯基、吡啶基、邻、间或者对甲苯基, 和 C_5-C_{14} - 芳基还是蒽基。

[0085] 上述情况也适用于所述芳烷基基团的芳基部分。 C_6-C_{15} - 芳烷基例如和优选是苄基。

[0086] 对于本发明的目的, 卤代烷基和氟代烷基各自独立地是直链、环状、支链或者无支链的烷基, 其可以分别被一个或多个或者完全地被独立地选自氟、氯或者溴和氟的卤素原子取代。

[0087] 例如和优选地, C_1-C_8 - 卤代烷基在全部上下文中优选是三氟甲基、三氯甲基、2, 2, 2- 三氟乙基、五氟乙基和九氟丁基, 和 C_1-C_8 - 氟代烷基是三氟甲基、2, 2, 2- 三氟乙基、五氟乙基和九氟丁基。

[0088] 保护的甲酰基指通过转变成缩醛胺、缩醛或者混合的缩醛胺缩醛 (aminalacetal) 得到保护的甲酰基基团, 其中所述缩醛胺、缩醛和混合的缩醛胺缩醛可以是非环状的或者环状的。

[0089] 例如和优选地, 保护的甲酰基是 1, 1-(2, 5- 二氧基) 亚环戊基。

[0090] 在本发明方法的步骤 a) 中, 通式 (II) 的化合物在过渡金属催化剂存在下转化为对映体富集的通式 (III) 的化合物, 或者通式 (IV) 的化合物转化为对映体富集的通式 (V) 的化合物, 并且所述反应使用氢或者氢-转移化合物或者其混合物进行。

[0091] 酮到对映体富集的仲醇的催化还原原则上是已知的。使用的还原剂通常是分子氢, 或者在转移氢化情况下是氢-转移化合物例如甲酸或者异丙醇。

[0092] 步骤 a) 可以例如和优选地以这样一种方法进行, 使得通式 (II) 的化合物或者通式 (IV) 的化合物用氢在过渡金属催化剂和任选地溶剂存在下得到还原, 其包括手性立构富集的钨、铈、铈或者钨配合物, 或者通过反应钨、铈、铈或者钨盐与立构富集的配位体制备。

[0093] 例如, 使用 Ru- 膦催化剂的芳基 β -酮酯的不对称氢化描述于 Tetrahedron 1995, 27, 4801 或者 Org. And Organomet. Synth., 1999, 2, 175。综述论文可以在 Tetrahedron Asymmetry 1997, 8, 3327 中发现。具有二萘基或者二苯基膦配位体的钨催化剂尤其适合于不对称氢化, 如 EP529444、EP643065、EP749973 和 EP764652 所描述的。

[0094] 然而, 对于本发明方法, 优选作为转移氢化实施步骤 a)。

[0095] 在优选的实施方案中, 步骤 a) 以这样一种方式进行, 使得通式 (II) 的化合物或者通式 (IV) 的化合物

[0096] i) 在含钨、铈或者铈的催化剂存在下, 和

[0097] ii) 在至少一种胺存在下, 其中所述至少一种胺的至少一些以质子化形式存在,

[0098] iii) 与甲酸、甲酸酯或者其混合物,

[0099] iv) 任选地在有机溶剂存在下, 进行反应。

[0100] 例如和优选地, 使用的催化剂是包含钨配合物的那些。优选的钨配合物是通过反应通式 (XII) 的化合物与通式 (XIII) 的化合物制备的那些, 或者通式 (XIV) 的配合物。尤其优选使用通过反应通式 (XII) 的化合物与通式 (XIII) 的化合物制备的那些钨配合物。在优选的实施方案中, 通式 (XIII) 化合物与通式 (II) 化合物的摩尔比为 2 : 1 到 3 : 1、尤其优选 2.01 : 1 到 2.4 : 1。

[0101] 有利地, 将通式 (XIII) 的化合物和通式 (XII) 的化合物混合并且将该混合物吸收到有机溶剂中。得到的混合物还可以在加入到反应混合物以前有利地与碱、优选叔胺搅拌, 例如和优选地 10 到 30min, 叔胺的摩尔量为例例如和优选地为 1 : 1 到 3 : 1、更优选 1 : 1 到 2 : 1, 基于通式 (XIII) 的化合物。

[0102] 对于有机溶剂和胺, 相同的叙述和优选方面适合于以下详细描述。

[0103] 在通式 (XII) 的化合物中

[0104] $[\text{RuX}_2(\text{芳烃})]_2$ (XII),

[0105] 芳烃为具有 6 到 12 个环碳原子的配位的芳族化合物, 其可以进一步被最多 6 个基团取代, 每个基团独立地选自 C_1 - C_8 -烷基、苄基和苯基, 并且

[0106] X 为例例如和优选地氯、溴或者碘、尤其优选氯。

[0107] 芳烃优选为苯或者萘, 其可以被最多 6 个基团取代, 每个基团独立地选自甲基、乙基、正丙基、异丙基和叔丁基。

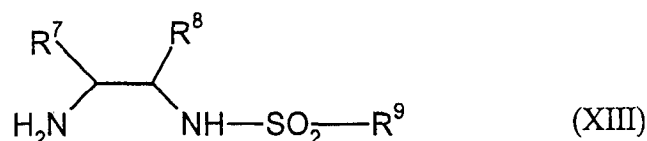
[0108] 芳烃优选为均三甲苯、枯烯或者苯。

[0109] 尤其优选的通式 (XII) 的化合物为:

[0110] (苯)二氯化钨二聚体、(均三甲苯)二氯化钨二聚体和(枯烯)二氯化钨二聚体,和甚至更优选(枯烯)二氯化钨二聚体。

[0111] 在通式(XIII)中

[0112]



[0113] R^7 和 R^8 各自独立地是例如 $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ -烷基、 $\text{C}_4\text{-C}_{15}$ -芳基或者 $\text{C}_5\text{-C}_{16}$ -芳烷基,或者 R^7 和 R^8 一起为直链或者支链 $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ -亚烷基,和

[0114] R^9 为 $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ -烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ -氟代烷基或者 $\text{C}_4\text{-C}_{15}$ -芳基。

[0115] R^7 和 R^8 优选相同地为苯基或者一起是直链 $\text{C}_3\text{-C}_8$ -亚烷基,例如 1,3-亚丙基或者 1,4-亚丁基,和 R^7 和 R^8 尤其优选相同地为苯基。

[0116] R^9 优选为 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -氟代烷基、苯基或者萘基,其可以不被进一步取代或进一步被一个、两个、三个、四个或者五个基团取代,其选自 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷氧基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -氟代烷基、氟和氯。

[0117] R^9 尤其优选为甲基、三氟甲基、五氟乙基、九氟丁基、苯基、对甲苯基、对乙基苯基、对茴香基、对乙氧苯基、对氯苯基、2,4,6-三甲基苯基、2,4,6-三异丙基苯基、对氟苯基、五氟苯基和萘基。

[0118] R^9 非常尤其优选为对甲苯基、苯基、萘基。

[0119] R^9 甚至更优选为对甲苯基。

[0120] 通式(XIII)的化合物优选具有的立体异构纯度为 90%或更多、尤其优选 95%或更多和非常尤其优选 98.5%或更多。

[0121] 通式(XIII)的化合物的例子包括:

[0122] N-[(1R,2R) 和 (1S,2S)-2-氨基-1,2-二苯基乙基]-对甲苯磺酰胺, N[(1R,2R) 和 (1S,2S)-2-氨基-1,2-二苯基乙基]-邻甲苯磺酰胺, N-[(1R,2R) 和 (1S,2S)-2-氨基-1,2-二苯基乙基]-间甲苯磺酰胺, N-[(1R,2R) 和 (1S,2S)-2-氨基-1,2-二苯基乙基]-苯磺酰胺, N-[(1R,2R) 和 (1S,2S)-2-氨基-1,2-二苯基乙基]-4-乙基苯基磺酰胺, N-[(1R,2R) 和 (1S,2S)-2-氨基-1,2-二苯基乙基]-3-乙基苯基磺酰胺, N-[(1R,2R) 和 (1S,2S)-2-氨基-1,2-二苯基乙基]-2-乙基苯基磺酰胺, N-[(1R,2R) 和 (1S,2S)-2-氨基-1,2-二苯基乙基]-2,4,6-三甲基苯基磺酰胺, N-[(1R,2R) 和 (1S,2S)-2-氨基-1,2-二苯基乙基]-2,4,6-三异丙基苯基磺酰胺, N-[(1R,2R) 和 (1S,2S)-2-氨基-1,2-二苯基乙基]-4-氯苯基磺酰胺, N-[(1R,2R) 和 (1S,2S)-2-氨基-1,2-二苯基乙基]-3-氯苯基磺酰胺, N-[(1R,2R) 和 (1S,2S)-2-氨基-1,2-二苯基乙基]-2-氯苯基磺酰胺, N-[(1R,2R) 和 (1S,2S)-2-氨基-1,2-二苯基乙基]-4-氟苯基磺酰胺, N-[(1R,2R) 和 (1S,2S)-2-氨基-1,2-二苯基乙基]-3-氟苯基磺酰胺, N-[(1R,2R) 和 (1S,2S)-2-氨基-1,2-二苯基乙基]-2-氟苯基磺酰胺, N-[(1R,2R) 和 (1S,2S)-2-氨基-1,2-二苯基乙基]-4-甲氧基苯基磺酰胺, N-[(1R,2R) 和 (1S,2S)-2-氨基-1,2-二苯基乙基]-3-甲氧基苯基磺酰胺, N-[(1R,2R) 和 (1S,2S)-2-氨基-1,2-二苯基乙基]-2-甲氧基苯基磺酰胺, N-[(1R,2R) 和 (1S,2S)-2-氨基-1,2-二苯基乙基]-1-萘磺酰胺, N-[(1R,2R) 和 (1S,2S)-2-氨基-1,

2-二苯基乙基]-2-萘磺酰胺, N-[(1R, 2R) 和 (1S, 2S)-2-氨基-1, 2-二苯基乙基]-五氟苯磺酰胺, N-[(1R, 2R) 和 (1S, 2S)-2-氨基-1, 2-二苯基乙基]-甲磺酰胺, N-[(1R, 2R) 和 (1S, 2S)-2-氨基-1, 2-二苯基乙基]-三氟甲磺酰胺, N-[(1R, 2R) 和 (1S, 2S)-2-氨基环己基]-对甲苯磺酰胺, N-[(1R, 2R) 和 (1S, 2S)-2-氨基环己基]-邻甲苯磺酰胺, N-[(1R, 2R) 和 (1S, 2S)-2-氨基环己基]-间甲苯磺酰胺, N-[(1R, 2R) 和 (1S, 2S)-2-氨基环己基]-苯磺酰胺, N-[(1R, 2R) 和 (1S, 2S)-2-氨基环己基]-4-乙基苯磺酰胺, N-[(1R, 2R) 和 (1S, 2S)-2-氨基环己基]-3-乙基苯磺酰胺, N-[(1R, 2R) 和 (1S, 2S)-2-氨基环己基]-2-乙基苯磺酰胺, N-[(1R, 2R) 和 (1S, 2S)-2-氨基环己基]-2, 4, 6-三甲基苯磺酰胺, N-[(1R, 2R) 和 (1S, 2S)-2-氨基环己基]-2, 4, 6-三异丙基苯磺酰胺, N-[(1R, 2R) 和 (1S, 2S)-2-氨基环己基]-4-氯苯磺酰胺, N-[(1R, 2R) 和 (1S, 2S)-2-氨基环己基]-3-氯苯磺酰胺, N-[(1R, 2R) 和 (1S, 2S)-2-氨基-环己基]-2-氯苯磺酰胺, N-[(1R, 2R) 和 (1S, 2S)-2-氨基-环己基]-4-氟苯磺酰胺, N-[(1R, 2R) 和 (1S, 2S)-2-氨基环己基]-3-氟苯磺酰胺, N-[(1R, 2R) 和 (1S, 2S)-2-氨基环己基]-2-氟苯磺酰胺, N-[(1R, 2R) 和 (1S, 2S)-2-氨基环己基]-4-甲氧基苯磺酰胺, N-[(1R, 2R) 和 (1S, 2S)-2-氨基环己基]-3-甲氧基苯磺酰胺, N-[(1R, 2R) 和 (1S, 2S)-2-氨基环己基]-2-甲氧基苯磺酰胺, N-[(1R, 2R) 和 (1S, 2S)-2-氨基环己基]-1-萘磺酰胺, N-[(1R, 2R) 和 (1S, 2S)-2-氨基环己基]-2-萘磺酰胺, N-[(1R, 2R) 和 (1S, 2S)-2-氨基环己基]-五氟苯磺酰胺, N-[(1R, 2R) 和 (1S, 2S)-2-氨基环己基]-甲磺酰胺, N-[(1R, 2R) 和 (1S, 2S)-2-氨基环己基]-三氟甲磺酰胺, N-[(1R, 2R) 和 (1S, 2S)-2-氨基环戊基]-对甲苯磺酰胺, N-[(1R, 2R) 和 (1S, 2S)-2-氨基环戊基]-邻甲苯磺酰胺, N-[(1R, 2R) 和 (1S, 2S)-2-氨基环戊基]-间甲苯磺酰胺, N-[(1R, 2R) 和 (1S, 2S)-2-氨基环戊基]-苯磺酰胺, N-[(1R, 2R) 和 (1S, 2S)-2-氨基环戊基]-4-乙基苯磺酰胺, N-[(1R, 2R) 和 (1S, 2S)-2-氨基环戊基]-3-乙基苯磺酰胺, N-[(1R, 2R) 和 (1S, 2S)-2-氨基环戊基]-2-乙基苯磺酰胺, N-[(1R, 2R) 和 (1S, 2S)-2-氨基环戊基]-2, 4, 6-三甲基苯磺酰胺, N-[(1R, 2R) 和 (1S, 2S)-2-氨基环戊基]-2, 4, 6-三异丙基-苯磺酰胺, N-[(1R, 2R) 和 (1S, 2S)-2-氨基环戊基]-4-氯苯基-磺酰胺, N-[(1R, 2R) 和 (1S, 2S)-2-氨基环戊基]-3-氯苯基-磺酰胺, N-[(1R, 2R) 和 (1S, 2S)-2-氨基环戊基]-2-氯苯基-磺酰胺, N-[(1R, 2R) 和 (1S, 2S)-2-氨基环戊基]-4-氟苯基-磺酰胺, N-[(1R, 2R) 和 (1S, 2S)-2-氨基环戊基]-3-氟苯基磺酰胺, N-[(1R, 2R) 和 (1S, 2S)-2-氨基环戊基]-2-氟苯基磺酰胺, N-[(1R, 2R) 和 (1S, 2S)-2-氨基环戊基]-4-甲氧基苯基磺酰胺, N-[(1R, 2R) 和 (1S, 2S)-2-氨基环戊基]-3-甲氧基苯基磺酰胺, N-[(1R, 2R) 和 (1S, 2S)-2-氨基环戊基]-2-甲氧基苯基磺酰胺, N-[(1R, 2R) 和 (1S, 2S)-2-氨基环戊基]-1-萘磺酰胺, N-[(1R, 2R) 和 (1S, 2S)-2-氨基环戊基]-2-萘磺酰胺, N-[(1R, 2R) 和 (1S, 2S)-2-氨基环戊基]-五氟苯基磺酰胺, N-[(1R, 2R) 和 (1S, 2S)-2-氨基环戊基]-甲磺酰胺, N-[(1R, 2R) 和 (1S, 2S)-2-氨基环戊基]-三氟甲磺酰胺。

[0123] 在通式 (XIV) 中

[0124] $[RuX_2(\text{芳烃})\{(XIII)\}]$ (XIV),

[0125] 芳烃和 X 各自具有在通式 (XII) 下规定的定义和优选方面, 在通式 (XIV) 中的 (XIII) 表示通式 (XIII) 的化合物, 其具有在通式 (XIII) 中的定义和优选方面。

[0126] 通式 (XIV) 的化合物包括:

[0127] [N-[(1R,2R和1S,2S)-2-(氨基-κ N)-1,2-二苯基乙基]-对甲苯磺酰氨合-κ N] 氯[(η⁶)-枯烯]钌(II)

[0128] [N-[(1R,2R和1S,2S)-2-(氨基-κ N)-1,2-二苯基乙基]-邻甲苯磺酰氨合-κ N] 氯[(η⁶)-枯烯]钌(II)

[0129] [N-[(1R,2R和1S,2S)-2-(氨基-κ N)-1,2-二苯基乙基]-间甲苯磺酰氨合-κ N] 氯[(η⁶)-枯烯]钌(II)

[0130] [N-[(1R,2R和1S,2S)-2-(氨基-κ N)-1,2-二苯基乙基]-苯磺酰氨合-κ N] 氯[(η⁶)-枯烯]钌(II)

[0131] [N-[(1R,2R和1S,2S)-2-(氨基-κ N)-1,2-二苯基乙基]-4-乙基苯磺酰氨合-κ N] 氯[(η⁶)-枯烯]钌(II)

[0132] [N-[(1R,2R和1S,2S)-2-(氨基-κ N)-1,2-二苯基乙基]-3-乙基苯磺酰氨合-κ N] 氯[(η⁶)-枯烯]钌(II)

[0133] [N-[(1R,2R和1S,2S)-2-(氨基-κ N)-1,2-二苯基乙基]-2-乙基苯磺酰氨合-κ N] 氯[(η⁶)-枯烯]钌(II)

[0134] [N-[(1R,2R和1S,2S)-2-(氨基-κ N)-1,2-二苯基乙基]-2,4,6-三甲基苯基-磺酰氨合-κ N] 氯[(η⁶)-枯烯]钌(II)

[0135] [N-[(1R,2R和1S,2S)-2-(氨基-κ N)-1,2-二苯基乙基]-2,4,6-三异丙基苯基磺酰氨合-κ N] 氯[(η⁶)-枯烯]钌(II)

[0136] [N-[(1R,2R和1S,2S)-2-(氨基-κ N)-1,2-二苯基乙基]-4-氯苯基磺酰氨合-κ N] 氯[(η⁶)-枯烯]钌(II)

[0137] [N-[(1R,2R和1S,2S)-2-(氨基-κ N)-1,2-二苯基乙基]-3-氯苯基磺酰氨合-κ N] 氯[(η⁶)-枯烯]钌(II)

[0138] [N-[(1R,2R和1S,2S)-2-(氨基-κ N)-1,2-二苯基乙基]-2-氯苯基磺酰氨合-κ N] 氯[(η⁶)-枯烯]钌(II)

[0139] [N-[(1R,2R和1S,2S)-2-(氨基-κ N)-1,2-二苯基乙基]-4-氟苯基磺酰氨合-κ N] 氯[(η⁶)-枯烯]钌(II)

[0140] [N-[(1R,2R和1S,2S)-2-(氨基-κ N)-1,2-二苯基乙基]-3-氟苯基磺酰氨合-κ N] 氯[(η⁶)-枯烯]钌(II)

[0141] [N-[(1R,2R和1S,2S)-2-(氨基-κ N)-1,2-二苯基乙基]-2-氟苯基磺酰氨合-κ N] 氯[(η⁶)-枯烯]钌(II)

[0142] [N-[(1R,2R和1S,2S)-2-(氨基-κ N)-1,2-二苯基乙基]-4-甲氧基苯基磺酰氨合-κ N] 氯[(η⁶)-枯烯]钌(II)

[0143] [N-[(1R,2R和1S,2S)-2-(氨基-κ N)-1,2-二苯基乙基]-3-甲氧基苯基磺酰氨合-κ N] 氯[(η⁶)-枯烯]钌(II)

[0144] [N-[(1R,2R和1S,2S)-2-(氨基-κ N)-1,2-二苯基乙基]-2-甲氧基苯基磺酰氨合-κ N] 氯[(η⁶)-枯烯]钌(II) 合-κ N] 氯[(η⁶)-枯烯]-钌(II)

[0145] [N-[(1R,2R和1S,2S)-2-(氨基-κ N)-1,2-二苯基乙基]-1-萘基磺酰氨合-κ N] 氯[(η⁶)-枯烯]钌(II)

[0146] [N-[(1R,2R和1S,2S)-2-(氨基-κ N)-1,2-二苯基乙基]-2-萘基磺酰氨合-κ N]

氯[(η^6)-枯烯]钌(II)

[0147] [N-[(1R,2R 和 1S,2S)-2-(氨基- κ N)-1,2-二苯基乙基]-五氟苯基磺酰氨合- κ N] 氯[(η^6)-枯烯]钌(II)

[0148] [N-[(1R,2R 和 1S,2S)-2-(氨基- κ N)-1,2-二苯基乙基]-甲磺酰氨合- κ N] 氯[(η^6)-枯烯]钌(II)

[0149] [N-[(1R,2R 和 1S,2S)-2-(氨基- κ N)-1,2-二苯基乙基]-三氟甲磺酰氨合- κ N] 氯[(η^6)-枯烯]钌(II)

[0150] [N-[(1R,2R 和 1S,2S)-2-(氨基- κ N)-1,2-二苯基乙基]-对甲苯磺酰氨合- κ N] 氯[(η^6)-1,3,5-三甲基苯]钌(II)

[0151] [N-[(1R,2R 和 1S,2S)-2-(氨基- κ N)-1,2-二苯基乙基]-邻甲苯磺酰氨合- κ N] 氯[(η^6)-1,3,5-三甲基苯]钌(II)

[0152] [N-[(1R,2R 和 1S,2S)-2-(氨基- κ N)-1,2-二苯基乙基]-间甲苯磺酰氨合- κ N] 氯[(η^6)-1,3,5-三甲基苯]钌(II)

[0153] [N-[(1R,2R 和 1S,2S)-2-(氨基- κ N)-1,2-二苯基乙基]-苯磺酰氨合- κ N] 氯[(η^6)-1,3,5-三甲基苯]钌(II)

[0154] [N-[(1R,2R 和 1S,2S)-2-(氨基- κ N)-1,2-二苯基乙基]-4-乙基苯磺酰氨合- κ N] 氯[(η^6)-1,3,5-三甲基苯]钌(II)

[0155] [N-[(1R,2R 和 1S,2S)-2-(氨基- κ N)-1,2-二苯基乙基]-3-乙基苯磺酰氨合- κ N] 氯[(η^6)-1,3,5-三甲基苯]钌(II)

[0156] [N-[(1R,2R 和 1S,2S)-2-(氨基- κ N)-1,2-二苯基乙基]-2-乙基苯磺酰氨合- κ N] 氯[(η^6)-1,3,5-三甲基苯]钌(II)

[0157] [N-[(1R,2R 和 1S,2S)-2-(氨基- κ N)-1,2-二苯基乙基]-2,4,6-三甲基苯基-磺酰氨合- κ N] 氯[(η^6)-1,3,5-三甲基苯]钌(II)

[0158] [N-[(1R,2R 和 1S,2S)-2-(氨基- κ N)-1,2-二苯基乙基]-2,4,6-三异丙基苯-磺酰氨合- κ N] 氯[(η^6)-1,3,5-三甲基苯]钌(II)

[0159] [N-[(1R,2R 和 1S,2S)-2-(氨基- κ N)-1,2-二苯基乙基]-4-氯苯基磺酰氨合- κ N] 氯[(η^6)-1,3,5-三甲基苯]钌(II)

[0160] [N-[(1R,2R 和 1S,2S)-2-(氨基- κ N)-1,2-二苯基乙基]-3-氯苯基磺酰氨合- κ N] 氯[(η^6)-1,3,5-三甲基苯]钌(II)

[0161] [N-[(1R,2R 和 1S,2S)-2-(氨基- κ N)-1,2-二苯基乙基]-2-氯苯基磺酰氨合- κ N] 氯[(η^6)-1,3,5-三甲基苯]钌(II)

[0162] [N-[(1R,2R 和 1S,2S)-2-(氨基- κ N)-1,2-二苯基乙基]-4-氟苯基磺酰氨合- κ N] 氯[(η^6)-1,3,5-三甲基苯]钌(II)

[0163] [N-[(1R,2R 和 1S,2S)-2-(氨基- κ N)-1,2-二苯基乙基]-3-氟苯基磺酰氨合- κ N] 氯[(η^6)-1,3,5-三甲基苯]钌(II)

[0164] [N-[(1R,2R 和 1S,2S)-2-(氨基- κ N)-1,2-二苯基乙基]-2-氟苯基磺酰氨合- κ N] 氯[(η^6)-1,3,5-三甲基苯]钌(II)

[0165] [N-[(1R,2R 和 1S,2S)-2-(氨基- κ N)-1,2-二苯基乙基]-4-甲氧基苯基磺酰氨合- κ N] 氯[(η^6)-1,3,5-三甲基苯]钌(II)

- [0166] [N-[(1R,2R 和 1S,2S)-2-(氨基-κ N)-1,2-二苯基乙基]-3-甲氧基苯基磺酰氨基-κ N] 氯[(η⁶)-1,3,5-三甲基苯] 钌(II)
- [0167] [N-[(1R,2R 和 1S,2S)-2-(氨基-κ N)-1,2-二苯基乙基]-2-甲氧基苯基磺酰氨基-κ N] 氯[(η⁶)-1,3,5-三甲基苯] 钌(II) 合-κ N] 氯[(η⁶)-1,3,5-三甲基苯] 钌(II)
- [0168] [N-[(1R,2R 和 1S,2S)-2-(氨基-κ N)-1,2-二苯基乙基]-1-萘基磺酰氨基-κ N] 氯[(η⁶)-1,3,5-三甲基苯] 钌(II)
- [0169] [N-[(1R,2R 和 1S,2S)-2-(氨基-κ N)-1,2-二苯基乙基]-2-萘基磺酰氨基-κ N] 氯[(η⁶)-1,3,5-三甲基苯] 钌(II)
- [0170] [N-[(1R,2R 和 1S,2S)-2-(氨基-κ N)-1,2-二苯基乙基]-五氟苯基磺酰氨基-κ N] 氯[(η⁶)-1,3,5-三甲基苯] 钌(II)
- [0171] [N-[(1R,2R 和 1S,2S)-2-(氨基-κ N)-1,2-二苯基乙基]-甲磺酰氨基-κ N] 氯[(η⁶)-1,3,5-三甲基苯] 钌(II)
- [0172] [N-[(1R,2R 和 1S,2S)-2-(氨基-κ N)-1,2-二苯基乙基]-三氟甲磺酰氨基-κ N] 氯[(η⁶)-1,3,5-三甲基苯] 钌(II)
- [0173] [N-[(1R,2R 和 1S,2S)-2-(氨基-κ N)-1,2-二苯基乙基]-对甲苯磺酰氨基-κ N] 氯[(η⁶)-苯] 钌(II)
- [0174] [N-[(1R,2R 和 1S,2S)-2-(氨基-κ N)-1,2-二苯基乙基]-邻甲苯磺酰氨基-κ N] 氯[(η⁶)-苯] 钌(II)
- [0175] [N-[(1R,2R 和 1S,2S)-2-(氨基-κ N)-1,2-二苯基乙基]-间甲苯磺酰氨基-κ N] 氯[(η⁶)-苯] 钌(II)
- [0176] [N-[(1R,2R 和 1S,2S)-2-(氨基-κ N)-1,2-二苯基乙基]-苯磺酰氨基-κ N] 氯[(η⁶)-苯] 钌(II)
- [0177] [N-[(1R,2R 和 1S,2S)-2-(氨基-κ N)-1,2-二苯基乙基]-4-乙基苯磺酰氨基-κ N] 氯[(η⁶)-苯] 钌(II)
- [0178] [N-[(1R,2R 和 1S,2S)-2-(氨基-κ N)-1,2-二苯基乙基]-3-乙基苯磺酰氨基-κ N] 氯[(η⁶)-苯] 钌(II)
- [0179] [N-[(1R,2R 和 1S,2S)-2-(氨基-κ N)-1,2-二苯基乙基]-2-乙基苯磺酰氨基-κ N] 氯[(η⁶)-苯] 钌(II)
- [0180] [N-[(1R,2R 和 1S,2S)-2-(氨基-κ N)-1,2-二苯基乙基]-2,4,6-三甲基苯-磺酰氨基-κ N] 氯[(η⁶)-苯] 钌(II)
- [0181] [N-[(1R,2R 和 1S,2S)-2-(氨基-κ N)-1,2-二苯基乙基]-2,4,6-三异丙基苯基-磺酰氨基-κ N] 氯[(η⁶)-苯] 钌(II)
- [0182] [N-[(1R,2R 和 1S,2S)-2-(氨基-κ N)-1,2-二苯基乙基]-4-氯苯基磺酰氨基-κ N] 氯[(η⁶)-苯] 钌(II)
- [0183] [N-[(1R,2R 和 1S,2S)-2-(氨基-κ N)-1,2-二苯基乙基]-3-氯苯基磺酰氨基-κ N] 氯[(η⁶)-苯] 钌(II)
- [0184] [N-[(1R,2R 和 1S,2S)-2-(氨基-κ N)-1,2-二苯基乙基]-2-氯苯基磺酰氨基-κ N] 氯[(η⁶)-苯] 钌(II)

- [0185] [N-[(1R,2R 和 1S,2S)-2-(氨基-κ N)-1,2-二苯基乙基]-4-氟苯基磺酰氨基-κ N] 氯[(η⁶)-苯] 钌(II)
- [0186] [N-[(1R,2R 和 1S,2S)-2-(氨基-κ N)-1,2-二苯基乙基]-3-氟苯基磺酰氨基-κ N] 氯[(η⁶)-苯] 钌(II)
- [0187] [N-[(1R,2R 和 1S,2S)-2-(氨基-κ N)-1,2-二苯基乙基]-2-氟苯基磺酰氨基-κ N] 氯[(η⁶)-苯] 钌(II)
- [0188] [N-[(1R,2R 和 1S,2S)-2-(氨基-κ N)-1,2-二苯基乙基]-4-甲氧基苯基磺酰氨基-κ N] 氯[(η⁶)-苯] 钌(II)
- [0189] [N-[(1R,2R 和 1S,2S)-2-(氨基-κ N)-1,2-二苯基乙基]-3-甲氧基苯基磺酰氨基-κ N] 氯[(η⁶)-苯] 钌(II)
- [0190] [N-[(1R,2R 和 1S,2S)-2-(氨基-κ N)-1,2-二苯基乙基]-2-甲氧基苯基磺酰氨基-κ N] 氯[(η⁶)-苯] 钌(II) 合-κ N] 氯[(η⁶)-苯] 钌(II)
- [0191] [N-[(1R,2R 和 1S,2S)-2-(氨基-κ N)-1,2-二苯基乙基]-1-萘基磺酰氨基-κ N] 氯[(η⁶)-苯] 钌(II)
- [0192] [N-[(1R,2R 和 1S,2S)-2-(氨基-κ N)-1,2-二苯基乙基]-2-萘基磺酰氨基-κ N] 氯[(η⁶)-苯] 钌(II)
- [0193] [N-[(1R,2R 和 1S,2S)-2-(氨基-κ N)-1,2-二苯基乙基]-五氟苯基磺酰氨基-κ N] 氯[(η⁶)-苯] 钌(II)
- [0194] [N-[(1R,2R 和 1S,2S)-2-(氨基-κ N)-1,2-二苯基乙基]-甲磺酰氨基-κ N] 氯[(η⁶)-苯] 钌(II)
- [0195] [N-[(1R,2R 和 1S,2S)-2-(氨基-κ N)-1,2-二苯基乙基]-三氟甲磺酰氨基-κ N] 氯[(η⁶)-苯] 钌(II)
- [0196] [N-[(1R,2R 和 1S,2S)-2-(氨基-κ N)-环己基]-对甲苯磺酰氨基-κ N]-氯[(η⁶)-苯] 钌(II)
- [0197] [N-[(1R,2R 和 1S,2S)-2-(氨基-κ N)-环己基]-间甲苯磺酰氨基-κ N]-氯[(η⁶)-苯] 钌(II)
- [0198] [N-[(1R,2R 和 1S,2S)-2-(氨基-κ N)-环己基]-苯磺酰氨基-κ N]-氯[(η⁶)-苯] 钌(II)
- [0199] [N-[(1R,2R 和 1S,2S)-2-(氨基-κ N)-环己基]-4-乙基苯磺酰氨基-κ N] 氯[(η⁶)-苯] 钌(II)
- [0200] [N-[(1R,2R 和 1S,2S)-2-(氨基-κ N)-环己基]-2,4,6-三甲基苯磺酰氨基-κ N] 氯[(η⁶)-苯] 钌(II)
- [0201] [N-[(1R,2R 和 1S,2S)-2-(氨基-κ N)-环己基]-4-氯苯基磺酰氨基-κ N] 氯[(η⁶)-苯] 钌(II)
- [0202] [N-[(1R,2R 和 1S,2S)-2-(氨基-κ N)-环己基]-3-氯苯基磺酰氨基-κ N] 氯[(η⁶)-苯] 钌(II)
- [0203] [N-[(1R,2R 和 1S,2S)-2-(氨基-κ N)-环己基]-4-氟苯基磺酰氨基-κ N] 氯[(η⁶)-苯] 钌(II)
- [0204] [N-[(1R,2R 和 1S,2S)-2-(氨基-κ N)-环己基]-3-氟苯基磺酰氨基-κ N] 氯

[(η^6)-苯]钌(II)

[0205] [N-[(1R,2R 和 1S,2S)-2-(氨基- κ N)-环己基]-4-甲氧基苯基磺酰氨合- κ N] 氯 [(η^6)-苯]钌(II)

[0206] [N-[(1R,2R 和 1S,2S)-2-(氨基- κ N)-环己基]-3-甲氧基苯基磺酰氨合- κ N] 氯 [(η^6)-苯]钌(II)

[0207] [N-[(1R,2R 和 1S,2S)-2-(氨基- κ N)-环己基]-1-萘基磺酰氨合- κ N]-氯 [(η^6)-苯]钌(II)

[0208] [N-[(1R,2R 和 1S,2S)-2-(氨基- κ N)-环己基]-2-萘基磺酰氨合- κ N]-氯 [(η^6)-苯]钌(II)

[0209] [N-[(1R,2R 和 1S,2S)-2-(氨基- κ N)-环己基]-甲磺酰氨合- κ N]-氯 [(η^6)-苯]钌(II)

[0210] [N-[(1R,2R 和 1S,2S)-2-(氨基- κ N)-环己基]-三氟甲磺酰氨合- κ N] 氯 [(η^6)-苯]钌(II)

[0211] [N-[(1R,2R 和 1S,2S)-2-(氨基- κ N)-环己基]-对甲苯磺酰氨合- κ N]-氯 [(η^6)-枯烯]钌(II)

[0212] [N-[(1R,2R 和 1S,2S)-2-(氨基- κ N)-环己基]-间甲苯磺酰氨合- κ N]-氯 [(η^6)-枯烯]钌(II)

[0213] [N-[(1R,2R 和 1S,2S)-2-(氨基- κ N)-环己基]-苯磺酰氨合- κ N]-氯 [(η^6)-枯烯]钌(II)

[0214] [N-[(1R,2R 和 1S,2S)-2-(氨基- κ N)-环己基]-4-乙基苯磺酰氨合- κ N] 氯 [(η^6)-枯烯]钌(II)

[0215] [N-[(1R,2R 和 1S,2S)-2-(氨基- κ N)-环己基]-2,4,6-三甲基苯磺酰氨合- κ N] 氯 [(η^6)-枯烯]钌(II)

[0216] [N-[(1R,2R 和 1S,2S)-2-(氨基- κ N)-环己基]-4-氯苯基磺酰氨合- κ N] 氯 [(η^6)-枯烯]钌(II)

[0217] [N-[(1R,2R 和 1S,2S)-2-(氨基- κ N)-环己基]-3-氯苯基磺酰氨合- κ N] 氯 [(η^6)-枯烯]钌(II)

[0218] [N-[(1R,2R 和 1S,2S)-2-(氨基- κ N)-环己基]-4-氟苯基磺酰氨合- κ N] 氯 [(η^6)-枯烯]钌(II)

[0219] [N-[(1R,2R 和 1S,2S)-2-(氨基- κ N)-环己基]-3-氟苯基磺酰氨合- κ N] 氯 [(η^6)-枯烯]钌(II)

[0220] [N-[(1R,2R 和 1S,2S)-2-(氨基- κ N)-环己基]-4-甲氧基苯基磺酰氨合- κ N] 氯 [(η^6)-枯烯]钌(II)

[0221] [N-[(1R,2R 和 1S,2S)-2-(氨基- κ N)-环己基]-3-甲氧基苯基磺酰氨合- κ N] 氯 [(η^6)-枯烯]钌(II)

[0222] [N-[(1R,2R 和 1S,2S)-2-(氨基- κ N)-环己基]-1-萘基磺酰氨合- κ N]-氯 [(η^6)-枯烯]钌(II)

[0223] [N-[(1R,2R 和 1S,2S)-2-(氨基- κ N)-环己基]-2-萘基磺酰氨合- κ N]-氯 [(η^6)-枯烯]钌(II)

[0224] [N-[(1R,2R和1S,2S)-2-(氨基-κ N)-环己基]-甲磺酰氨合-κ N]-氯[(η⁶)-枯烯]钇(II)

[0225] [N-[(1R,2R和1S,2S)-2-(氨基-κ N)-环己基]-三氟甲磺酰氨合-κ N]氯[(η⁶)-枯烯]钇(II)

[0226] [N-[(1R,2R和1S,2S)-2-(氨基-κ N)-环己基]-对甲苯磺酰氨合-κ N]-氯[(η⁶)-1,3,5-三甲基苯]钇(II)

[0227] [N-[(1R,2R和1S,2S)-2-(氨基-κ N)-环己基]-间甲苯磺酰氨合-κ N]-氯[(η⁶)-1,3,5-三甲基苯]钇(II)

[0228] [N-[(1R,2R和1S,2S)-2-(氨基-κ N)-环己基]-苯磺酰氨合-κ N]-氯[(η⁶)-1,3,5-三甲基苯]钇(II)

[0229] [N-[(1R,2R和1S,2S)-2-(氨基-κ N)-环己基]-4-乙基苯磺酰氨合-κ N]氯[(η⁶)-1,3,5-三甲基苯]钇(II)

[0230] [N-[(1R,2R和1S,2S)-2-(氨基-κ N)-环己基]-2,4,6-三甲基苯磺酰氨合-κ N]氯[(η⁶)-1,3,5-三甲基苯]钇(II)

[0231] [N-[(1R,2R和1S,2S)-2-(氨基-κ N)-环己基]-4-氯苯基磺酰氨合-κ N]氯[(η⁶)-1,3,5-三甲基苯]钇(II)

[0232] [N-[(1R,2R和1S,2S)-2-(氨基-κ N)-环己基]-3-氯苯基磺酰氨合-κ N]氯[(η⁶)-1,3,5-三甲基苯]钇(II)

[0233] [N-[(1R,2R和1S,2S)-2-(氨基-κ N)-环己基]-4-氟苯基磺酰氨合-κ N]氯[(η⁶)-1,3,5-三甲基苯]钇(II)

[0234] [N-[(1R,2R和1S,2S)-2-(氨基-κ N)-环己基]-3-氟苯基磺酰氨合-κ N]氯[(η⁶)-1,3,5-三甲基苯]钇(II)

[0235] [N-[(1R,2R和1S,2S)-2-(氨基-κ N)-环己基]-4-甲氧基苯基磺酰氨合-κ N]氯[(η⁶)-1,3,5-三甲基苯]钇(II)

[0236] [N-[(1R,2R和1S,2S)-2-(氨基-κ N)-环己基]-3-甲氧基苯基磺酰氨合-κ N]氯[(η⁶)-1,3,5-三甲基苯]钇(II)

[0237] [N-[(1R,2R和1S,2S)-2-(氨基-κ N)-环己基]-1-萘基磺酰氨合-κ N]-氯[(η⁶)-1,3,5-三甲基苯]钇(II)

[0238] [N-[(1R,2R和1S,2S)-2-(氨基-κ N)-环己基]-2-萘基磺酰氨合-κ N]-氯[(η⁶)-1,3,5-三甲基苯]钇(II)

[0239] [N-[(1R,2R和1S,2S)-2-(氨基-κ N)-环己基]-甲磺酰氨合-κ N]-氯[(η⁶)-1,3,5-三甲基苯]钇(II)

[0240] [N-[(1R,2R和1S,2S)-2-(氨基-κ N)-环己基]-三氟甲磺酰氨合-κ N]氯[(η⁶)-1,3,5-三甲基苯]钇(II)。

[0241] 对于步骤a),尤其优选的催化剂是包含钇配合物的那些,其通过反应S,S-或者R,R-N-对甲苯磺酰基-1,2-二苯基乙二胺和(枯烯)二氯化钇二聚体制备。

[0242] 在ii)中,操作在至少一种胺、优选一种胺存在下进行,其至少一些以质子化的形式存在。

[0243] 同样甲酸、甲酸酯或者其混合物被用于ii)。

[0244] 优选使用甲酸与胺的混合物。这样,至少部分地形成相应的甲酸铵,其可以类似的方式使用。

[0245] 有用的胺尤其是通式 (XV) 的那些

[0246] $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}\text{R}^{12}$ (XV)

[0247] 其中

[0248] R^{10} 、 R^{11} 和 R^{12} 各自独立地是氢、 $\text{C}_1\text{-C}_8$ -烷基或者苄基。

[0249] 尤其优选的胺是氨和通式 (XV) 的那些,其中 R^{10} 、 R^{11} 和 R^{12} 各自独立地是 $\text{C}_1\text{-C}_8$ -烷基或者苄基。

[0250] 尤其优选的胺是通式 (XV) 的那些,其中 R^{10} 、 R^{11} 和 R^{12} 各自相同地是乙基、正丁基或者正己基,虽然甚至更优选使用三乙胺。

[0251] 甲酸与叔胺的摩尔比可以是例如 1 : 1 到 3 : 1 和优选为 1.01 : 1 到 1.5 : 1。

[0252] 甲酸基于使用的底物的摩尔比可以是例如 1 : 1 到 3 : 1 和优选 1 : 1 到 1.5 : 1、尤其优选 1.02 : 1 到 1.1 : 1。

[0253] 按照 iii), 步骤 a) 可以在有机溶剂存在下、在没有有机溶剂存在下、优选在有机溶剂存在下进行。

[0254] 适合的有机溶剂的例子包括:

[0255] 酰胺例如二甲基甲酰胺、N-甲基吡咯烷二酮、任选卤代的具有最多 16 个碳原子的脂肪族或者芳脂族溶剂例如甲苯、邻、间和对二甲苯、氯仿、二氯甲烷、氯苯、二氯苯异构体、氟苯、腈例如乙腈、苯腈、二甲基亚砷或者其混合物。

[0256] 优选的溶剂是乙腈、N-甲基吡咯烷二酮、氯仿、二氯甲烷、氯苯、二氯苯异构体、氟苯或者其混合物,并且尤其优选二氯甲烷、乙腈、N-甲基吡咯烷二酮或者其混合物。

[0257] 反应温度可以是例如 -10 到 150°C 、优选 20 到 100°C 、尤其优选 20 到 80°C 。

[0258] 反应时间例如是 0.5 到 48h 、优选 6 到 24h 。

[0259] 钨的摩尔量基于使用的底物可以是例如 0.01 到 $1.0\text{mol}\%$ 、和优选 0.02 到 $0.2\text{mol}\%$ 、非常尤其优选 0.02 到 $0.1\text{mol}\%$ 。

[0260] 有利的是,虽然不是必须的,反应在基本上无氧气氛中进行。基本上无氧指例如氧含量为 0 到 1% (体积)、优选 0 到 0.1% (体积)。

[0261] 反应可以通过除去二氧化碳加速,该二氧化碳是在反应期间释放的。有利的是,因此属于本发明,是以例如 100 到 3000min^{-1} 、优选 500 到 1500min^{-1} 的平均搅拌器速度充分搅拌反应混合物。做为选择,或者作为补充,二氧化碳的去除可以通过将惰性气体流在反应混合物中或在反应混合物上通过来进行。适合的气体的例子包括氮、惰性气体例如氩气或者其混合物。

[0262] 以下描述步骤 a) 的尤其优选的实施方案,虽然不强加任何限制。

[0263] 在搅拌槽中,通过简单混合制备甲酸和三乙胺的 $1 : 1$ 混合物 (摩尔) 和将通式 (II) 的化合物或者通式 (IV) 的化合物以等摩尔的量或者以稍微的不足加入该双相的混合物。取决于底物的溶解度,加入一定量的有机溶剂。借助于通过氮气将混合物保护,并且在强烈搅拌下将混合物加热到需要的反应温度。

[0264] 将催化剂以在二氯甲烷中的溶液形式加入该混合物,其相对于底物的摩尔比为例如 $1 : 500$ 到 $1 : 5000$,并且将反应混合物搅拌需要的时间。用色谱分析跟踪转化率。

[0265] 该反应混合物可以随后用本领域技术人员已知的方法进行处理。已经证明,有利的是通过加入溶剂和稀释的盐酸水溶液或者水来处理反应混合物。在相分离之后,产品可以以本身已知的方式从有机相分离,或者通过蒸馏或者通过适合的结晶法。

[0266] 在步骤 a) 中,获得的对映体富集的通式 (III) 或者 (V) 的化合物具有以上规定的定义和优选方面。

[0267] 取决于配位体构型的选择,可获得 S- 或者 R- 构型产品,并且构型信息与靠近 Ar 基团的碳原子有关。

[0268] 通式 (III) 或者 (V) 的化合物可以分离或者直接进一步反应。对于中间体分离,反应混合物可以例如在水和低水混溶性有机溶剂之间分离,和将需要的产品转移到有机相。在去除有机溶剂之后,得到粗制品,其可以通过例如结晶或者蒸馏纯化。

[0269] 当通式 (II) 的化合物被用于步骤 a) 时,制备了对映体富集的通式 (III) 的化合物,其在步骤 b) 中与通式 (VI) 的胺反应并且具有规定的定义和优选方面。

[0270] 这可以例如以这样一种方法进行,使得对映体富集的通式 (III) 的化合物与通式 (VI) 的胺(任选地在溶剂中)反应。从羧酸、羧酸酯、羧酸酐及其他羧酰胺合成羧酰胺的综述可见于 Houben-Weyl, 第 4 版,第 E 卷 5, 941-1010。

[0271] 在液体和气体胺情况下,使用胺的溶液是适合的。例如,在甲胺情况下,甲胺在水、甲醇或者乙醇中的溶液可以有利地用于通式 (III) 的羧酸酯的反应。对于通式 (III) 的游离羧酸向通式 (V) 的酰胺的转化,适合的反应的例子是通式 (VI) 的胺在偶联剂例如 2- 卤代吡啶鎓或者 -1, 3- 噻唑鎓盐存在下或者在酸性阳离子交换剂存在下进行的反应。

[0272] 同样可以将通式 (V) 的化合物转化成优选的通式 (V) 的化合物。这可以例如通过转酰胺基作用、N- 烷基化或者 N- 脱烷基化进行。

[0273] 在步骤 b) 中,从对映体富集的通式 (III) 的化合物制备对映体富集的通式 (V) 的化合物。

[0274] 本发明的范围同样包括以下通式 (V) 的化合物:

[0275] (S)-3- 羟基 -3-(2- 噻吩 - 基)-N- 甲基丙酰胺、(R)-3- 羟基 -3-(2- 硫代苯基)-N- 甲基丙酰胺和任何需要的这些化合物的混合物、例如外消旋物。

[0276] 特别提及 (S)-3- 羟基 -3-(噻吩 - 基)- 甲基丙酰胺。

[0277] 对映体富集的通式 (V) 的化合物可以被还原成对映体富集的通式 (I) 的化合物。羧酰胺还原成相应的胺原则上是已知的,并且在 HoubenWeyl “Methoden der Organischen Chemie”, 第 4 版,第 E16d 卷,987-1003 中举例说明。

[0278] 优选通式 (V) 的化合物与配合物硼或者铝氢化物、例如氢化铝锂、**Red-A1[®]**(双(2- 甲氧基乙氧基)二氢铝酸钠)或者氢化硼钠反应。

[0279] 尤其优选通式 (V) 的化合物与氢化铝锂反应。

[0280] 步骤 c) 优选在 0 到 150°C、更优选 50 到 110°C 范围的温度下进行。通常,还原在作为溶剂的醚中进行,优选在环醚例如四氢呋喃或者二氧六环中进行,或者用**Red-A1[®]**的还原同样地在作为溶剂的甲苯中进行。

[0281] 按照本发明方法,对映体富集的通式 (I) 的化合物

[0282] 其中

[0283] Ar、R¹ 和 R² 各自具有以上规定的定义和方面优选。

[0284] 通式 (I) 的单独的化合物包括：

[0285] (1S)-3-(甲基氨基)-1-(2-噻吩-基)-1-丙醇、(1R)-3-(甲基氨基)-1-(2-噻吩-基)-1-丙醇、(1S)-3-(二甲氨基)-1-(2-噻吩-基)-1-丙醇、(1R)-3-(二甲氨基)-1-(2-噻吩-基)-1-丙醇、(1S)-3-(甲基氨基)-1-(苯基)-1-丙醇、(1R)-3-(甲基氨基)-1-(苯基)-1-丙醇、(1S)-3-(甲基-氨基)-1-(4-甲基苯基)-1-丙醇和 (1R)-3-(甲基氨基)-1-(4-甲基苯基)-1-丙醇。

[0286] 可以按照本发明制备的对映体富集的通式 (I) 的化合物，尤其适合于制备对映体富集的通式 (XVI) 的化合物

[0287] 芳基-CH(OR¹⁰)-CH₂-CH₂NR¹R² (XVI)

[0288] 其中芳基、R¹ 和 R² 各自具有在通式 (I) 下规定的定义和优选方面，和

[0289] R¹⁰ 是苯基或者萘基，其可以不被取代，或被一个或多个取代基取代，其各自独立地选自氰基、CO-(C₁-C₁₂-烷基)、O-(C₁-C₁₂-烷基)、(C₁-C₁₂-烷基)、氟、氯、溴、C₁-C₁₂-氟代烷基，其中氟代烷基是单、多或者全氟烷基。

[0290] R¹⁰ 优选是萘基。

[0291] 优选的通式 (XVI) 的化合物是：

[0292] (S)-N-甲基-3-(1-萘基氧基)-3-(2-噻吩基)丙胺和 (R)-N-甲基-3-(1-萘基氧基)-3-(2-噻吩基)丙胺和两者的盐以及 (S)-N-甲基-3-(4-三氟甲基苯氧基)-3-(2-苯基)丙胺和 (R)-N-甲基-3-(4-三氟甲基苯氧基)-3-(2-苯基)丙胺以及两者的混合物（例如外消旋物）和其盐，以及 (S)-N-甲基-3-(2-甲苯氧基)-3-(2-苯基)丙胺和 (R)-N-甲基-3-(2-甲苯氧基)-3-(2-苯基)丙胺以及两者的混合物（例如外消旋物）和其盐，虽然尤其优选 (S)-N-甲基-3-(1-萘基氧基)-3-(2-噻吩基)丙胺。

[0293] 因此，本发明范围同样包括这样一种方法，其包括作为步骤

[0294] d) 的通式 (I) 的化合物与通式 (XVII) 的化合物在碱存在下的反应。

[0295] 在通式 (XVII) 中

[0296] R¹⁰- 卤素 (XVII)

[0297] R¹⁰ 具有在通式 (XVI) 下规定的定义和优选方面和卤素是氟、氯、溴或者碘、优选氟。

[0298] 使用的通式 (XVII) 的化合物优选是 1-氟萘和 4-氯苯三氟化物。

[0299] 有用的碱是可以至少部分地使通式 (I) 的化合物在醇官能团上去质子的那些。

[0300] 优选的碱是碱金属氢氧化物和氢化物、例如氢化钠、任选地外加苯甲酸钾或者乙酸钾，如 US5,362,886 所描述的，氢氧化钠和氢氧化钾。

[0301] 通式 (I)、(V) 和 (XVI) 的化合物尤其适合于制备药物，例如优选血清素或者去甲肾上腺素摄取抑制剂。

[0302] 本发明方法的优点是，可以从容易得到的反应物开始，以高总产率、高对映体优势和高纯度在工业规模合成对映体富集的通式 (I) 的 1-芳基-3-氨基丙醇和其后续产品。

具体实施方式

[0303] 实施例：

[0304] 实施例 1：

[0305] 在 2 升烧瓶中,将 180.8g 甲醇钠和 1500ml 甲苯加热到 100℃,然后在 4 小时内滴加 257g 的 2-乙酰噻吩在 510ml 碳酸二甲酯中的溶液。以共沸物蒸馏出在反应中形成的甲醇。在 4 升烧瓶中,首先加入在 900g 冰中的 120ml 的浓硫酸,并且将冷却的反应混合物以不超过 40℃加入。连续搅拌,并将 pH 调节到 pH1。分离相,有机相用硫酸钠水溶液萃取三次,然后在减压下浓缩。粗制品的真空蒸馏得到 278g 的甲基 β-氧代-(2-噻吩)丙酸酯,其为透明的浅黄色液体(GC 分析纯度为 98%,理论的 74%)。

[0306] 实施例 2:

[0307] 甲基 (3S)-3-羟基-3-(2-噻吩基)丙酸酯

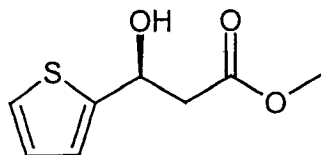
[0308] 在 Schlenk 容器中,通过在 10ml 的 CH_2Cl_2 中称重 314mg (2.03 当量) 的 S,S-TsDPEN 和 263mg 的 [(枯烯) RuCl_2]₂ 以及 0.3ml (2 当量) 的 Et_3N 混合,并且在室温下搅拌该混合物 15min 制备催化剂溶液。

[0309] 在装有鼓泡搅拌器、回流冷凝器和内部温度计的 1 升多颈烧瓶中,通过在搅拌和用冰冷却下,在 20min 内向 152ml 的 Et_3N 逐步滴加 41ml 的 HCOOH 制备 $\text{HCOOH}/\text{Et}_3\text{N}$ 混合物(摩尔比 1:1)。将 190g 的甲基 2-氧代-3-(2-噻吩基)丙酸酯加入该双相的混合物,将该均相黄色溶液与 0.1 升二氯甲烷混合并将整个混合物借助于通入氩气 20min 进行脱气。将其加热到 36℃,在强烈搅拌下,将深红色催化剂溶液一次加入到该反应混合物中。在将氩气通过该反应混合物时,在 800rpm 下搅拌 14h。

[0310] 在用 0.3 升 1N HCl 和 0.3 升的 CH_2Cl_2 稀释和相分离之后, H_2O 相用 CH_2Cl_2 萃取 2 次以上,将合并的有机相用 150ml 的 NaCl 溶液洗涤、在 MgSO_4 上干燥、过滤并除去溶剂。粗制品在下一个阶段中使用而不提纯,100%转化。

[0311] 转化率和对映体分析用气相色谱法在 HP 气相色谱仪上进行,使用 IVADEX 毛细管柱 (12.5m, 0.3 μm 层厚度,使用单独的温度程序)。

[0312]



[0313] ^1H NMR (d1-氯仿, 400MHz): δ = 7.23 (m, 1H, Ar-H), 6.95 (m, 2H, Ar-H), 5.36 (dd, 1H, CHOH), 3.71 (s, 3H, OCH_3), 2.86 (m, 2H, CHH) ppm.

[0314] ^{13}C NMR (d1-氯仿, 100MHz): δ = 185.3 (C=O), 146.8 (C, Ar), 127.1 (CH, Ar), 125.3 (CH, Ar), 124.1 (CH, Ar), 66.9 (CHOH), 52.4 (CH_3), 43.5 (CH_2) ppm.

[0315] 手性 GC: 14.05, 14.41min. ee = 98.2%.

[0316] 实施例 3:

[0317] 首先加入 115g 的甲基 (3S)-3-羟基-3-(2-噻吩基)丙酸酯并且与 618ml 的 2 摩尔甲醇甲胺溶液混合。将该混合物在 60℃搅拌 4h,冷却,然后在减压下浓缩。这样,制备了 118g 的 N-甲基-(3S)-3-羟基-3-(2-噻吩基)丙酰胺(纯度 86%;理论的 88%)。粗制品可以用于下一个阶段或从二氯甲烷和己烷重结晶。得到 93g 的 N-甲基-(3S)-3-羟基-3-(2-噻吩基)丙酰胺(理论的 76%)白色晶体。作为选择,提纯还可以通过蒸馏进行。

[0318] 转化率和对映体分析用气相色谱法在 HP 气相色谱仪上进行,使用 IVADEX 毛细管

柱 (12.5m, 0.3 μ m 层厚度, 使用单独的温度程序)。

[0319] 实施例 4:

[0320] 首先加入 1728ml 的干燥四氢呋喃与 52g 的氢化铝锂并且加热到回流。同时, 开始滴加溶于 692g 四氢呋喃的 86.4g 的 N-甲基-(3S)-3-羟基-3-(2-噻吩基)丙酰胺。一旦滴加完成, 在回流下连续搅拌过夜。然后将反应混合物冷却到室温, 小心地滴加 1037ml 的水。然后滴加 173ml 的 10% 氢氧化钠溶液并且过滤溶液。在减压下除去溶剂。将粗制的溶液与 346ml 的 1N 氢氧化钠溶液混合并且用每次 345ml 的甲苯萃取 3 次。合并有机相并且在减压下除去挥发性的组分, 得到 76g 的 (1S)-3-(甲基氨基)-1-(2-噻吩基)-1-丙醇 (纯度: 84%, 理论的 80%)。