



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 603 18 663 T2** 2008.06.05

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 411 045 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **603 18 663.7**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **03 023 628.5**

(96) Europäischer Anmeldetag: **16.10.2003**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **21.04.2004**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **16.01.2008**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **05.06.2008**

(51) Int Cl.⁸: **C07C 213/00** (2006.01)
C07D 333/20 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

2002305147 18.10.2002 JP

(73) Patentinhaber:

Yokozawa, Tohru, Fujisawa, Kanagawa, JP; Yagi, Kenji, Tokio/Tokyo, JP; Saito, Takao, Tokio/Tokyo, JP

(74) Vertreter:

Lederer & Keller, 80538 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR

(72) Erfinder:

Yokozawa, Tohru, Fujisawa-shi, Kanagawa 252-0813, JP; Yagi, Kenji, Tokyo 144-0052, JP; Saito, Takao, Tokyo 146-0093, JP

(54) Bezeichnung: **Verfahren zur Herstellung optisch aktiver Aminoalkohole**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

1. Gebiet der Erfindung

[0001] Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf ein Verfahren zur Herstellung eines optisch aktiven Aminoalkohols, der für die Synthese natürlicher Produkte verwendbar ist und als Zwischenprodukt für Arzneimittel und Agrochemikalien verwendbar ist.

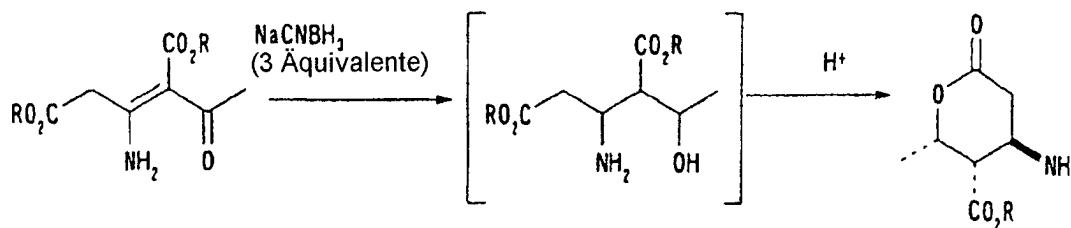
2. Beschreibung der verwandten Technik

[0002] Optisch aktive Aminoalkohole sind die Verbindungen, die nicht nur für die Synthese natürlicher Produkte (Nicht-Patentdokument 1) verwendbar, sondern ebenso als Zwischenprodukte für Arzneimittel und Agrochemikalien sehr nützlich sind (Patentdokument 1, Patentdokument 2, Nicht-Patentdokument 2 und Nicht-Patentdokument 3).

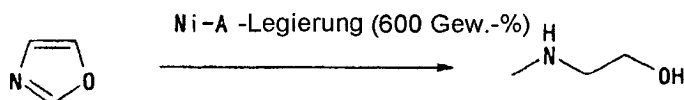
[0003] Diese optisch aktiven Aminoalkohole können durch i) Reduktion von Keto-enaminen (Patentdokument 3), ii) Reduktion von Isoxazolinen und Isoxazolen (Nicht-Patentdokument 4), iii) Reduktion von β -Aminocarbonylverbindungen (Nicht-Patentdokument 5), iv) Reduktion von Ketopyridinen (Nicht-Patentdokument 6), v) Reduktion von α,β -ungesättigten Ketonen (Nicht-Patentdokument 7), vi) Reduktion von α -Cyanoestern (Nicht-Patentdokument 8) usw. synthetisiert werden.

[0004] Die in i) bis vi) erwähnten Verfahren können durch die folgenden Reaktionsformeln ausgedrückt werden.

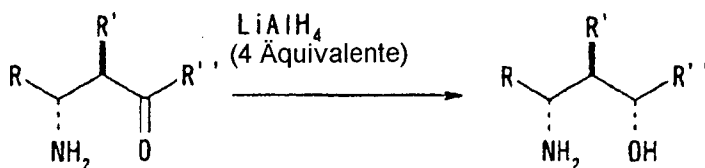
i) Reduktion von Keto-emaninen



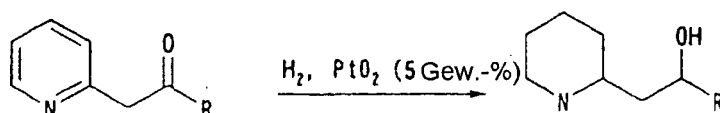
ii) Reduktion von Isoxazolinen und Isoxazolen



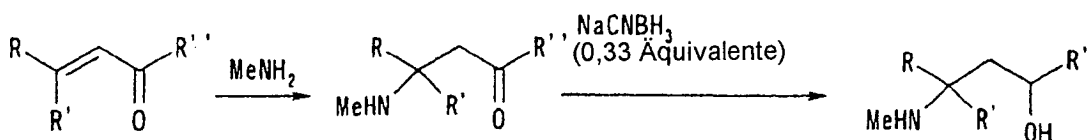
iii) Reduktion von β -Aminocarbonylverbindungen



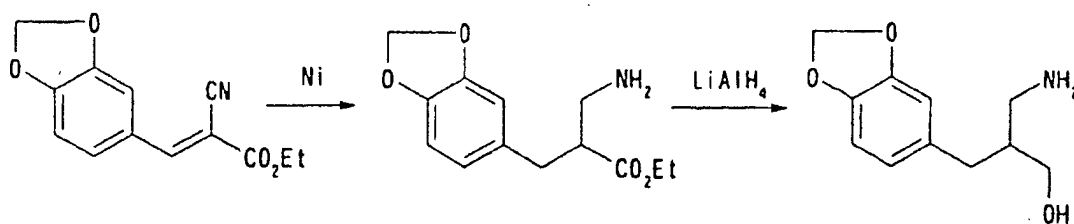
iv) Reduktion von Ketopyridinen



v) Reduktion von α,β -ungesättigten Ketonen



vi) Reduktion von α -Cyanoestern



[0005] In den obigen Reaktionsformeln werden i) bis iii) unter Verwendung eines Reagens wie Lithiumaluminiumhydrid (LiAlH_4), Natriumcyanoborhydrid (NaCNBH_3) oder einer Nickel-Aluminium-Legierung (Ni-Al-Legierung) in einer äquivalenten oder größeren Menge in bezug auf das Substrat durchgeführt. Ferner ist das verwendete Reagens schwer zu handhaben und wird in einer äquivalenten oder größeren Menge in bezug auf das Substrat verwendet, und daher muß eine übermäßige Menge des Reagens während der Nachbehandlung behandelt werden, wodurch dahingehend ein Problem auftritt, daß die Arbeitseffizienz schlecht ist. Daher beinhalten die Verfahren i) bis iii) einen Schritt, von dem angenommen wird, daß er eine Belastung bei der Durchführung im industriellen Maßstab und bei der ökonomischen Durchführung ist.

[0006] Inzwischen wurde in iv) bis vi) zur Lösung des obigen Problems von Verfahren, bei denen die Reduktionsreaktion mittels einer katalytischen Reaktion durchgeführt wird, berichtet. Die in iv) bis vi) genannten Verfahren weisen jedoch das Problem auf, daß das Produkt ein Racemat ist.

[0007] Demgemäß wurde ein Verfahren verlangt, bei dem ein optisch aktiver Aminoalkohol bei geringen Kosten mit einer guten Arbeitseffizienz in einer industriell geeigneten Weise und in hoher Ausbeute und hoher Selektivität synthetisiert wird.

Patentdokument 1: US 005491253 A

Patentdokument 2: US 4454332

Patentdokument 3: JP 61/246176 A

Nicht-Patentdokument 1: Angew. Chem., Int. Ausg., 1981, 20, 601

Nicht-Patentdokument 2: Tetrahedron Lett., 1980, 2783

Nicht-Patentdokument 3: J. Org. Chem., 1994, 59, 4040

Nicht-Patentdokument 4: J. Org. Chem., 1987, 52, 1043

Nicht-Patentdokument 5: J. Org. Chem., 1985, 50, 4052

Nicht-Patentdokument 6: Helv. Chim. Acta, 1962, 45, 729

Nicht-Patentdokument 7: J. Org. Chem., 1977, 42, 650

Nicht-Patentdokument 8: J. Org. Chem., 1963, 28, 3129

[0008] WO 01/58843 beschreibt ein Verfahren zur Herstellung optisch aktiver sekundärer Alkohole durch asymmetrische Hydrierung einer Ketonverbindung.

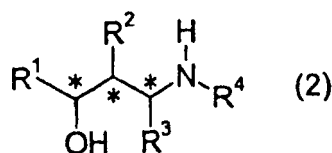
Zusammenfassung der Erfindung

[0009] Die vorliegende Erfindung wurde im Hinblick auf die oben erwähnten Problemen erreicht, und ihr Ziel ist die Bereitstellung eines Verfahrens zur Herstellung eines optisch aktiven Aminoalkohols in einer hohen Ausbeute, einer hohen Selektivität und einer ökonomischen Weise mit einer guten Arbeitseffizienz.

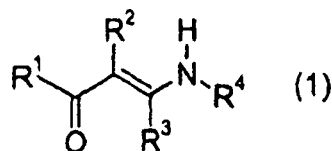
[0010] Die betreffenden Erfinder haben intensive Untersuchungen nach einem Verfahren zur Herstellung eines optisch aktiven Aminoalkohols, der für die Synthese von natürlichen Produkten verwendbar und als ein Zwischenprodukt für Arzneimittel und Agrochemikalien nützlich ist, durchgeführt. Im Ergebnis haben sie herausgefunden, daß, wenn ein Keto-enamin, dargestellt durch die Formel (1), die später genannt wird, einer asymmetrischen Hydrierungsreaktion in Gegenwart eines asymmetrischen Metallkomplexes unterzogen wird, die Carbonylgruppe und das Olefin, die in seinem Molekül vorliegen, durch einen einzelnen Schritt gleichzeitig reduziert werden, wobei der beabsichtigte optisch aktive Aminoalkohol in einer hohen Ausbeute und einer hohen Selektivität erzeugt werden kann, und als Ergebnis weiterer Untersuchungen wurde die vorliegende Erfindung erreicht.

[0011] Somit ist die vorliegende Erfindung wie folgt.

[1] Verfahren zur Herstellung eines optisch aktiven Aminoalkohols, dargestellt durch die folgende Formel (2)



worin R^1 eine Kohlenwasserstoffgruppe, eine substituierte Kohlenwasserstoffgruppe, eine aromatische heterocyclische Gruppe, eine substituierte aromatische heterocyclische Gruppe, eine aliphatische heterocyclische Gruppe oder eine substituierte aliphatische heterocyclische Gruppe ist; R^2 und R^3 jeweils unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine Kohlenwasserstoffgruppe, eine substituierte Kohlenwasserstoffgruppe, eine Acylgruppe, eine Acyloxygruppe, eine Alkyloxycarbonylgruppe, eine Aralkyloxycarbonylgruppe, eine Aryloxycarbonylgruppe, eine aromatische heterocyclische Gruppe, eine substituierte aromatische heterocyclische Gruppe, eine aliphatische heterocyclische Gruppe oder eine substituierte aliphatische heterocyclische Gruppe sind; R^4 ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe ist; zwei oder mehr von R^1 , R^2 , R^3 und R^4 unter Bildung eines Rings aneinander gebunden sein können und * ein asymmetrisches Kohlenstoffatom ist, vorausgesetzt, daß, wenn R^2 oder R^3 ein Wasserstoffatom ist, das Kohlenstoffatom, an welches R^2 oder R^3 gebunden ist, kein asymmetrisches Kohlenstoffatom ist, oder eines Salzes davon, welches das Unterziehen einer Verbindung, dargestellt durch die folgende Formel (1), oder eines Salzes davon einer asymmetrischen Hydrierungsreaktion in Gegenwart eines asymmetrischen Metallkomplexes umfaßt, wobei die Formel (1):



ist, worin R^1 eine Kohlenwasserstoffgruppe, eine substituierte Kohlenwasserstoffgruppe, eine aromatische heterocyclische Gruppe, eine substituierte aromatische heterocyclische Gruppe, eine aliphatische heterocyclische Gruppe oder eine substituierte aliphatische heterocyclische Gruppe ist; R^2 und R^3 jeweils unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine Kohlenwasserstoffgruppe, eine substituierte Kohlenwasserstoffgruppe, eine Acylgruppe, eine Acyloxygruppe, eine Alkyloxycarbonylgruppe, eine Aralkyloxycarbonylgruppe, eine Aryloxycarbonylgruppe, eine aromatische heterocyclische Gruppe, eine substituierte aromatische heterocyclische Gruppe, eine aliphatische heterocyclische Gruppe oder eine substituierte aliphatische heterocyclische Gruppe sind; R^4 ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe ist; zwei oder mehr von R^1 , R^2 , R^3 und R^4 unter Bildung eines Rings aneinander gebunden sein können und die Doppelbindung zwischen den Kohlenstoffatomen, an welche R^2 und R^3 angelagert sind, entweder cis oder trans oder ein Gemisch davon ist.

[2] Verfahren nach [1] oben, wobei die asymmetrische Hydrierungsreaktion in Gegenwart einer Base durchgeführt wird.

[3] Verfahren nach [2] oben, wobei die Menge der verwendeten Base 0,15 bis 10 Äquivalente in bezug auf die durch die Formel (1) dargestellte Verbindung beträgt.

Ausführliche Beschreibung der bevorzugten Ausführungsformen

[0012] In den Formeln (1) und (2) sind Beispiele der Kohlenwasserstoffgruppe, dargestellt durch R^1 , R^2 und R^3 , eine Alkylgruppe, eine Cycloalkylgruppe, eine Alkenylgruppe, eine Alkinyllgruppe, eine Arylgruppe und eine Aralkylgruppe. Beispiele der substituierten Kohlenwasserstoffgruppe sind eine substituierte Alkylgruppe, eine substituierte Cycloalkylgruppe, eine substituierte Alkenylgruppe, eine substituierte Alkinyllgruppe, eine substituierte Arylgruppe und eine substituierte Aralkylgruppe.

[0013] Die Alkylgruppe kann entweder eine gerade oder verzweigte Kette sein und beispielsweise ist sie eine Alkylgruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen. Spezielle Beispiele der Alkylgruppe umfassen eine Methylgruppe, eine Ethylgruppe, eine n-Propylgruppe, eine 2-Propylgruppe, eine n-Butylgruppe, eine 2-Butylgruppe, eine Isobutylgruppe, eine tert-Butylgruppe, eine n-Pentylgruppe, eine 2-Pentylgruppe, eine tert-Pentylgruppe, eine 2-Methylbutylgruppe, eine 3-Methylbutylgruppe, eine 2,2-Dimethylpropylgruppe, eine n-Hexylgruppe, eine 2-Hexylgruppe, eine 3-Hexylgruppe, eine tert-Hexylgruppe, eine 2-Methylpentylgruppe, eine 3-Methylpentylgruppe, eine 4-Methylpentylgruppe, eine 5-Methylpentylgruppe, eine n-Heptylgruppe, eine 5-Methylhexylgruppe, eine n-Octylgruppe und eine 2-Ethylhexylgruppe.

[0014] In bezug auf die substituierte Alkylgruppe wird eine Alkylgruppe veranschaulicht, wo mindestens ein

Wasserstoffatom der obigen Alkylgruppe mit einem Substituenten, wie einer Alkoxygruppe oder einem Halogenatom, substituiert ist.

[0015] Die Alkoxygruppe kann entweder eine gerade oder verzweigte Kette sein und ist beispielsweise eine Alkoxygruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Spezielle Beispiele der Alkoxygruppe umfassen eine Methoxygruppe, eine Etoxygruppe, eine n-Propoxygruppe, eine 2-Propoxygruppe, eine n-Butoxygruppe, eine 2-Butoxygruppe, eine Isobutoxygruppe, eine tert-Butoxygruppe, eine n-Pentyloxygruppe, eine 2-Methylbutoxygruppe, eine 3-Methylbutoxygruppe, eine 2,2-Dimethylpropyloxygruppe, eine n-Hexyloxygruppe, eine 2-Methylpentyloxygruppe, eine 3-Methylpentyloxygruppe, eine 4-Methylpentyloxygruppe, eine 5-Methylpentyloxygruppe und eine Cyclohexyloxygruppe. In bezug auf das Halogenatom dienen ein Floratom, ein Chloratom, ein Bromatom und ein Iodat als Beispiel.

[0016] Spezielle Beispiele der Alkylgruppe, substituiert mit einer Alkoxygruppe, d. h. eine Alkoxyalkylgruppe, umfassen eine Methoxymethylgruppe, eine Ethoxyethylgruppe und eine 2-Butoxyethylgruppe. Spezielle Beispiele der Alkylgruppe, substituiert mit (einem) Halogenatom(en), d. h. eine halogenierte Alkylgruppe, umfassen eine Chlormethylgruppe, eine Brommethylgruppe, eine Trifluormethylgruppe, eine 2,2,2-Trichlorethylgruppe, eine 3-Chlorpropylgruppe und eine 3,3,3-Trifluorpropylgruppe.

[0017] Die Alkenylgruppe kann entweder eine gerade oder verzweigte Kette sein und ist beispielsweise eine Alkenylgruppe mit 2 bis 8 Kohlenstoffatomen. Spezielle Beispiele der Alkenylgruppe umfassen eine Ethenylgruppe, eine Propenylgruppe, eine Butenylgruppe, eine Pentenylgruppe, eine Hexenylgruppe, eine Heptenylgruppe und eine Octenylgruppe.

[0018] In bezug auf die substituierte Alkenylgruppe wird eine Alkenylgruppe veranschaulicht, wo mindestens ein Wasserstoffatom in der obigen Alkenylgruppe mit einem Substituenten, wie einer Alkoxygruppe oder einem Halogenatom, substituiert ist.

[0019] Die Alkynylgruppe kann entweder eine gerade oder verzweigte Kette sein und ist beispielsweise eine Alkynylgruppe mit 2 bis 8 Kohlenstoffatomen. Spezielle Beispiele der Alkynylgruppe umfassen eine Ethinylgruppe, eine 2-Propinylgruppe, eine 3-Butinylgruppe, eine 4-Pentinylgruppe und eine 7-Octinylgruppe.

[0020] In bezug auf die substituierte Alkynylgruppe wird eine Alkynylgruppe veranschaulicht, wo mindestens ein Wasserstoffatom in der obigen Alkynylgruppe mit einem Substituenten, wie einer Alkoxygruppe oder einem Halogenatom, substituiert ist.

[0021] In bezug auf die Arylgruppe dient eine Arylgruppe mit 6 bis 14 Kohlenstoffatomen als Beispiel. Spezielle Beispiele der Arylgruppe umfassen eine Phenylgruppe, eine Naphthylgruppe und eine Anthrylgruppe.

[0022] In bezug auf die substituierte Arylgruppe wird eine Arylgruppe veranschaulicht, wo mindestens ein Wasserstoffatom der obigen Arylgruppe mit einem Substituenten, wie einer Alkylgruppe, einer Alkoxygruppe, einem Halogenatom, einer Nitrogruppe oder einer Cyanogruppe, substituiert ist. Die Alkylgruppe kann entweder eine gerade oder verzweigte Kette sein und ist beispielsweise eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Spezielle Beispiele der Alkylgruppe umfassen eine Methylgruppe, eine Ethylgruppe, eine n-Propylgruppe, eine 2-Propylgruppe, eine n-Butylgruppe, eine 2-Butylgruppe, eine Isobutylgruppe und eine tert-Butylgruppe. Die Alkoxygruppe kann entweder eine gerade oder verzweigte Kette sein und ist beispielsweise eine Alkoxygruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Spezielle Beispiele der Alkoxygruppe umfassen eine Methoxygruppe, eine Ethoxygruppe, eine n-Propoxygruppe, eine 2-Propoxygruppe, eine n-Butoxygruppe, eine 2-Butoxygruppe, eine Isobutoxygruppe und eine tert-Butoxygruppe. Beispiele des Halogenatoms sind ein Fluoratom, ein Chloratom, ein Bromatom und ein Iodat. Spezielle Beispiele der substituierten Arylgruppe umfassen eine 4-Methoxyphenylgruppe, eine 3,5-Dimethoxyphenylgruppe, eine 4-Chlorphenylgruppe und eine 4-Nitrophenylgruppe.

[0023] In bezug auf die Cycloalkylgruppe wird eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen veranschaulicht. Spezielle Beispiele der Cycloalkylgruppe umfassen eine Cyclopropylgruppe, eine Cyclobutylgruppe, eine Cyclopentylgruppe, eine Cyclohexylgruppe, eine Cycloheptylgruppe, eine 2-Methylcyclopentylgruppe, eine 3-Methylcyclopentylgruppe, eine Cycloheptylgruppe, eine 2-Methylcyclohexylgruppe, eine 3-Methylcyclohexylgruppe und eine 4-Methylcyclohexylgruppe.

[0024] In bezug auf die substituierte Cycloalkylgruppe wird eine Cycloalkylgruppe veranschaulicht, wo mindestens ein Wasserstoffatom der obigen Cycloalkylgruppe mit einem Substituenten, wie einer Alkylgruppe, ei-

ner Alkoxygruppe, einem Halogenatom, einer Nitrogruppe oder einer Cyanogruppe, substituiert ist. Die Alkylgruppe kann entweder eine gerade oder verzweigte Kette sein und eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen dient als Beispiel. Spezielle Beispiele der Alkylgruppe umfassen eine Methylgruppe, eine Ethylgruppe, eine n-Propylgruppe, eine 2-Propylgruppe, eine n-Butylgruppe, eine 2-Butylgruppe, eine sec-Butylgruppe und eine tert-Butylgruppe. Die Alkoxygruppe kann entweder eine gerade oder verzweigte Kette sein und eine Alkoxygruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen dient als Beispiel. Spezielle Beispiele der Alkoxygruppe umfassen eine Methoxygruppe, eine Ethoxygruppe, eine n-Propoxygruppe, eine 2-Propoxygruppe, eine n-Butoxygruppe, eine sec-Butoxygruppe und eine tert-Butoxygruppe. In bezug auf das Halogenatom dienen ein Fluoratom, ein Chloratom, ein Bromatom und ein Iodatom als Beispiel. Spezielle Beispiele der substituierten Cycloalkylgruppe sind eine 4-Methoxycycloalkylgruppe, eine 3,5-Dimethoxycycloalkylgruppe, eine 4-Chlorcycloalkylgruppe und eine 4-Nitrocycloalkylgruppe.

[0025] In bezug auf die Aralkylgruppe dient eine Aralkylgruppe mit 7 bis 14 Kohlenstoffatomen als Beispiel. Spezielle Beispiele der Aralkylgruppe umfassen eine Benzylgruppe, eine 2-Phenylethylgruppe, eine 1-Phenylpropylgruppe, eine 2-Phenylpropylgruppe, eine 3-Phenylpropylgruppe, eine 1-Phenylbutylgruppe, eine 2-Phenylbutylgruppe, eine 3-Phenylbutylgruppe, eine 4-Phenylbutylgruppe, eine 1-Phenylpentylgruppe, eine 2-Phenylpentylgruppe, eine 3-Phenylpentylgruppe, eine 4-Phenylpentylgruppe, eine 5-Phenylpentylgruppe, eine 1-Phenylhexylgruppe, eine 2-Phenylhexylgruppe, eine 3-Phenylhexylgruppe, eine 4-Phenylhexylgruppe, eine 5-Phenylhexylgruppe, eine 6-Phenylhexylgruppe und eine 9-Fluorenylmethylgruppe.

[0026] In bezug auf die substituierte Aralkylgruppe wird eine Aralkylgruppe veranschaulicht, wo mindestens ein Wasserstoffatom mit einem Substituenten, wie einer Alkylgruppe, einer Alkoxygruppe, einem Halogenatom, einer Nitrogruppe oder einer Cyanogruppe, substituiert ist. Die Alkylgruppe kann entweder eine gerade oder verzweigte Kette sein und eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen dient als Beispiel. Spezielle Beispiele der Alkylgruppe umfassen eine Methylgruppe, eine Ethylgruppe, eine n-Propylgruppe, eine 2-Propylgruppe, eine n-Butylgruppe, eine 2-Butylgruppe, eine Isobutylgruppe und eine tert-Butylgruppe. Die Alkoxygruppe kann entweder eine gerade oder verzweigte Kette sein und eine Alkoxygruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen dient als Beispiel. Spezielle Beispiele der Alkoxygruppe umfassen eine Methoxygruppe, eine Ethoxygruppe, eine n-Propoxygruppe, eine 2-Propoxygruppe, eine n-Butoxygruppe, eine 2-Butoxygruppe, eine Isobutoxygruppe und eine tert-Butoxygruppe. In bezug auf das Halogenatom dienen ein Fluoratom, ein Chloratom, ein Bromatom und ein Iodatom als Beispiel. Spezielle Beispiele der substituierten Aralkylgruppe umfassen eine 4-Methoxybenzylgruppe, eine 3,5-Dimethoxybenzylgruppe, eine 4-Chlorbenzylgruppe und eine 4-Nitrobenzylgruppe.

[0027] In bezug auf die aromatische heterocyclische Gruppe, dargestellt durch R^1 , R^2 und R^3 , ist beispielsweise eine fünf- oder sechsgliedrige monocyclische aromatische heterocyclische Gruppe oder eine polycyclische aromatische heterocyclische Gruppe bevorzugt, und eine aromatische heterocyclische Gruppe mit 4 bis 14 Kohlenstoffatomen, enthaltend 1 bis 3 Heteroatome wie (ein) Stickstoffatom(e), (ein) Sauerstoffatom(e) und/oder (ein) Schwefelatom(e) als heterogene Art von Atomen, dient als Beispiel. Spezielle Beispiele der aromatischen heterocyclischen Gruppe umfassen eine Pyridylgruppe, eine Imidazolylgruppe, eine Thiazolylgruppe, eine Furfurylgruppe, eine Pyranlylgruppe, eine Furylgruppe, eine Benzofurylgruppe und eine Thienylgruppe.

[0028] In bezug auf die substituierte aromatische heterocyclische Gruppe, dargestellt durch R^1 , R^2 und R^3 , wird eine aromatische heterocyclische Gruppe veranschaulicht, wobei mindestens ein Wasserstoffatom in der obigen aromatischen heterocyclischen Gruppe mit einem Substituenten, wie einer Alkylgruppe, einer Cycloalkylgruppe, einer halogenierten Alkylgruppe, einer Alkoxygruppe und einem Halogenatom, substituiert ist. Diese Substituenten können die gleichen wie die oben erwähnten sein.

[0029] In bezug auf die aliphatische heterocyclische Gruppe, dargestellt durch R^1 , R^2 und R^3 , ist beispielsweise eine fünf- oder sechsgliedrige aliphatische heterocyclische Gruppe bevorzugt, und eine aliphatische heterocyclische Gruppe mit 4 bis 14 Kohlenstoffatomen, enthaltend 1 bis 3 Heteroatome, wie (ein) Stickstoffatom(e), (ein) Sauerstoffatom(e) und/oder (ein) Schwefelatom(e) als heterogene Art von Atomen, dient als Beispiel. Spezielle Beispiele der aliphatischen heterocyclischen Gruppe umfassen eine Pyrrolidyl-2-on-gruppe, eine Piperidinogruppe, Piperidino, eine Piperazinylgruppe, eine Morpholinogruppe, eine Morpholinylgruppe, eine Tetrahydrofurylgruppe und eine Tetrahydropyranlylgruppe.

[0030] In bezug auf die substituierte aliphatische heterocyclische Gruppe, dargestellt durch R^1 , R^2 und R^3 , wird eine aliphatische heterocyclische Gruppe veranschaulicht, wobei mindestens ein Wasserstoffatom in der obigen aliphatischen heterocyclischen Gruppe mit einem Substituenten, wie einer Alkylgruppe, einer Cycloal-

kylgruppe, einer halogenierten Alkylgruppe, einer Alkoxygruppe und einem Halogenatom, substituiert ist. Diese Substituenten können die gleichen wie die oben erwähnten sein.

[0031] Die Acylgruppe, dargestellt durch R^2 und R^3 , kann entweder eine gerade oder verzweigte Kette sein oder kann cyclisch sein und eine Acylgruppe mit beispielsweise 2 bis 30 Kohlenstoffatomen, abgeleitet von Carbonsäure, dient als Beispiel. Spezielle Beispiele der Acylgruppe umfassen eine Acetylgruppe, eine Propionylgruppe, eine Isopropionylgruppe, eine Butyrylgruppe, eine Pentanoylgruppe, eine Hexanoylgruppe, eine Pivaloylgruppe, eine Oleoylgruppe, eine Cyclohexylcarbonylgruppe, eine Acryloylgruppe, eine Crotonoylgruppe, eine Benzoylgruppe, eine Naphthoylgruppe und eine Nicotinoylgruppe. Die Acylgruppe kann eine Acylgruppe sein, die von einer Sulfonsäure oder einer Phosphonsäure abgeleitet ist, die der obigen Acylgruppe, abgeleitet von Carbonsäure, entspricht.

[0032] Die Acyloxygruppe, dargestellt durch R^2 und R^3 , kann entweder eine gerade oder verzweigte Kette sein oder kann cyclisch sein, und eine Acyloxygruppe mit beispielsweise 2 bis 30 Kohlenstoffatomen, abgeleitet von einer Carbonsäure, dient als Beispiel. Spezielle Beispiele der Acyloxygruppe umfassen eine Acetyloxygruppe, eine Propionyloxygruppe, eine Isopropionyloxygruppe, eine Butyryloxygruppe, eine Pentanoyloxygruppe, eine Hexanoyloxygruppe, eine Pivaloyloxygruppe, eine Oleoyloxygruppe, eine Cyclohexylcarbonyloxygruppe, eine Acryloyloxygruppe, eine Crotonoyloxygruppe, eine Benzoyloxygruppe, eine Naphthoyloxygruppe und eine Nicotinoyloxygruppe.

[0033] Die Alkyloxycarbonylgruppe, dargestellt durch R^2 und R^3 , kann entweder eine gerade oder verzweigte Kette sein oder kann cyclisch sein, und eine Alkyloxycarbonylgruppe mit beispielsweise 2 bis 30 Kohlenstoffatomen dient als Beispiel. Spezielle Beispiele der Alkyloxycarbonylgruppe umfassen eine Methoxycarbonylgruppe, eine Ethoxycarbonylgruppe, eine Propyloxycarbonylgruppe, eine Isopropyloxycarbonylgruppe, eine tert-Butyloxycarbonylgruppe und eine Cyclohexyloxycarbonylgruppe.

[0034] Die Aralkyloxycarbonylgruppe, dargestellt durch R^2 und R^3 , kann entweder eine gerade oder verzweigte Kette sein oder kann cyclisch sein, und eine Aralkyloxycarbonylgruppe mit beispielsweise 6 bis 30 Kohlenstoffatomen dient als Beispiel. Spezielle Beispiele der Aralkyloxycarbonylgruppe umfassen eine Benzyloxycarbonylgruppe und eine 9-Fluorenylmethyloxycarbonylgruppe.

[0035] In bezug auf die Aryloxycarbonylgruppe, dargestellt durch R^2 und R^3 , dient eine Aryloxycarbonylgruppe mit beispielsweise 6 bis 30 Kohlenstoffatomen als Beispiel. Spezielle Beispiele der Aryloxycarbonylgruppe umfassen eine Phenoxycarbonylgruppe usw.

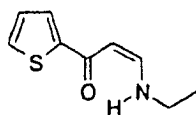
[0036] In bezug auf eine Schutzgruppe, dargestellt durch R^4 , kann irgendeine Gruppe verwendet werden, sofern sie als eine Schutzgruppe für eine Aminogruppe verwendet werden kann, und es dienen die in „Protective Groups in Organic Synthesis, 2. Auflage (John Wiley & Sons, Inc. (1991))“ als Schutzgruppen für eine Aminogruppe genannten als Beispiele. Spezielle Beispiele der Schutzgruppe für eine Aminogruppe sind eine Kohlenwasserstoffgruppe, eine substituierte Kohlenwasserstoffgruppe, eine Acylgruppe, eine Alkyloxycarbonylgruppe, eine Aralkyloxycarbonylgruppe und eine Aryloxycarbonylgruppe.

[0037] In bezug auf die Kohlenwasserstoffgruppe, die substituierte Kohlenwasserstoffgruppe, die Acylgruppe, die Alkyloxycarbonylgruppe, die Aralkyloxycarbonylgruppe und die Aryloxycarbonylgruppe sind sie, wie oben erwähnt.

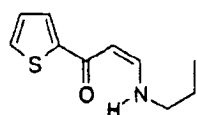
[0038] In bezug auf R^1 , R^2 , R^3 und R^4 , können zwei oder mehr davon unter Bildung eines Rings zusammen genommen werden, und beispielsweise können zwei der Gruppen R^1 , R^2 , R^3 und R^4 beispielsweise eine Alkylengruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, wie eine Methylengruppe, eine Ethylengruppe und eine Propylengruppe, oder eine Alkylendioxygruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, wie eine Methylendioxygruppe, eine Ethylendioxygruppe, eine Propylendioxygruppe und eine Trimethylendioxygruppe, bilden.

[0039] Nebenbei bemerkt ist, wenn R^2 oder R^3 in der Formel (2) ein Wasserstoffatom ist, das Kohlenstoffatom, an welches R^2 oder R^3 gebunden ist, kein asymmetrischer Kohlenstoff.

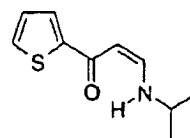
[0040] Spezielle Beispiele der durch die Formel (1) dargestellten Verbindung, die in der vorliegenden Erfindung verwendet wird, umfassen 3-Methylamino-1-thiophen-2-yl-propenon, 3-Methylamino-1-phenylpropenon und die durch die folgenden Formeln dargestellten Verbindungen.



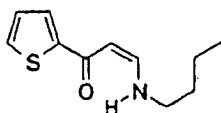
3-Ethylamino-1-thiophen-2-yl-propenon



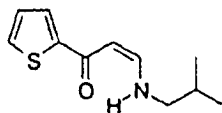
3-Propylamino-1-thiophen-2-yl-propenon



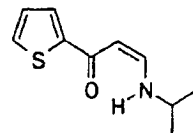
3-Isopropylamino-1-thiophen-2-yl-propenon



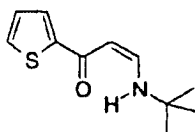
3-Butylamino-1-thiophen-2-yl-propenon



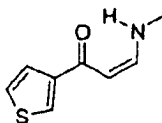
3-Isobutylamino-1-thiophen-2-yl-propenon



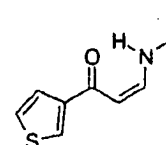
3-sec-Butylamino-1-thiophen-2-yl-propenon



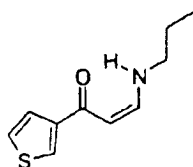
3-tert-Butylamino-1-thiophen-2-yl-propenon



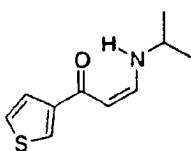
3-Methylamino-1-thiophen-3-yl-propenon



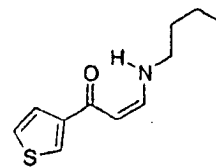
3-Ethylamino-1-thiophen-3-yl-propenon



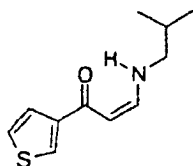
3-Propylamino-1-thiophen-3-yl-propenon



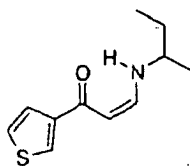
3-Isopropylamino-1-thiophen-3-yl-propenon



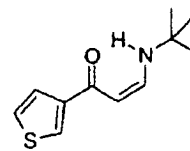
3-Butylamino-1-thiophen-3-yl-propenon



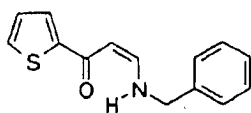
3-Isobutylamino-1-thiophen-3-yl-propenon



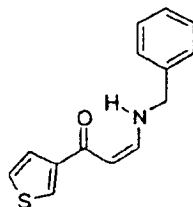
3-sec-Butylamino-1-thiophen-3-yl-propenon



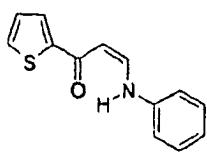
3-tert-Butylamino-1-thiophen-3-yl-propenon



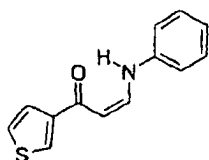
3-Benzylamino-1-thiophen-2-yl-propenon



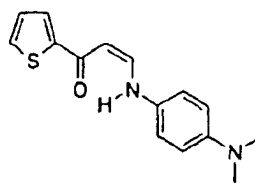
3-Benzylamino-1-thiophen-3-yl-propenon



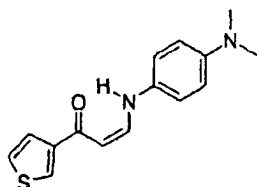
3-Phenylamino-1-thiophen-2-yl-propenon



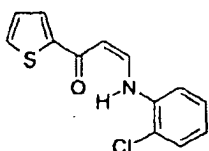
3-Phenylamino-1-thiophen-3-yl-propenon



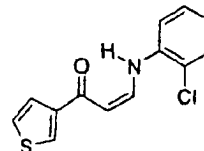
3-(4-Dimethylamino-phenylamino)-1-thiophen-2-yl-propenon



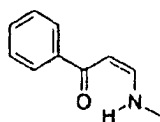
3-(4-Dimethylamino-phenylamino)-1-thiophen-3-yl-propenon



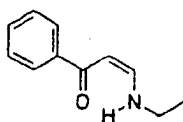
3-(2-Chlor-phenylamino)-1-thiophen-2-yl-propenon



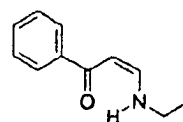
3-(2-Chlor-phenylamino)-1-thiophen-3-yl-propenon



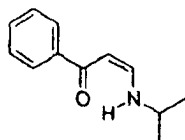
3-Methylamino-1-phenyl-propenon



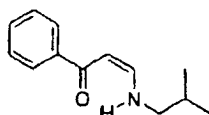
3-Ethylamino-1-phenyl-propenon



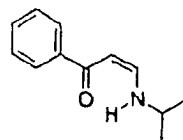
1-Phenyl-3-propylamino-propenon



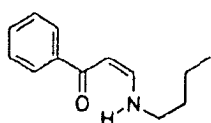
3-Isopropylamino-1-phenyl-propenon



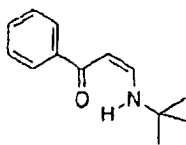
3-Isobutylamino-1-phenyl-propenon



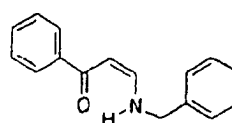
3-sec-Butylamino-1-phenyl-propenon



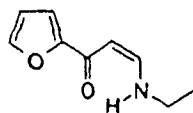
3-Butylamino-1-phenyl-propenon



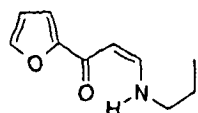
3-tert-Butylamino-1-phenyl-propenon



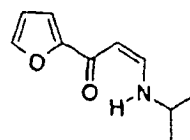
3-Benzylamino-1-phenyl-propenon



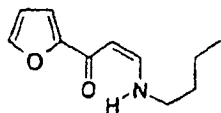
3-Ethylamino-1-furan-2-yl-propenon



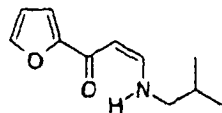
1-Furan-2-yl-3-propylamino-propenon



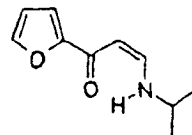
1-Furan-2-yl-3-isopropylamino-propenon



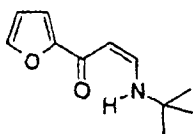
3-Butylamino-1-furan-2-yl-propenon



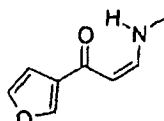
1-Furan-2-yl-3-isobutylamino-propenon



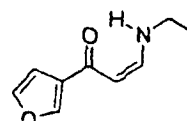
3-sec-Butylamino-1-furan-2-yl-propenon



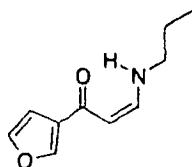
3-tert-Butylamino-1-furan-2-yl-propenon



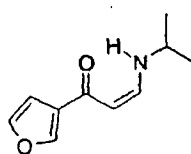
1-Furan-3-yl-3-methylamino-propenon



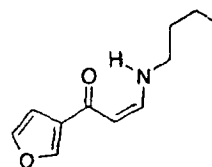
3-Ethylamino-1-furan-3-yl-propenon



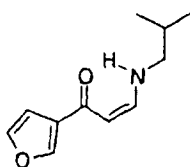
1-Furan-3-yl-3-propylamino-propenon



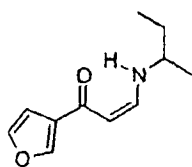
1-Furan-3-yl-3-isopropylamino-propenon



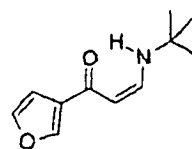
3-Butylamino-1-furan-3-yl-propenon



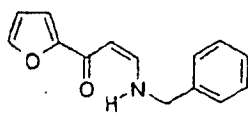
1-Furan-3-yl-3-isobutylamino-propenon



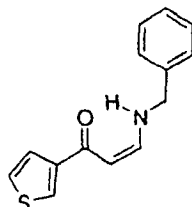
3-sec-Butylamino-1-furan-3-yl-propenon



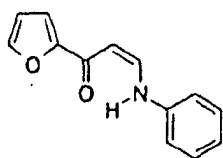
3-tert-Butylamino-1-furan-3-yl-propenon



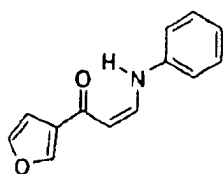
3-Benzylamino-1-furan-2-yl-propenon



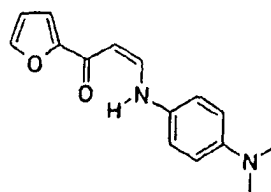
3-Benzylamino-1-thiophen-3-yl-propenon



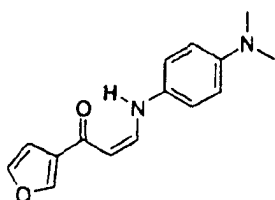
1-Furan-2-yl-3-phenylamino-propenon



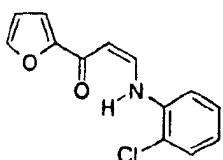
1-Furan-3-yl-3-phenylamino-propenon



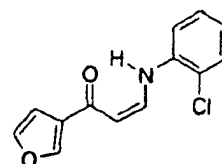
3-(4-Dimethylamino-phenylamino)-1-furan-2-yl-propenon



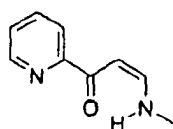
3-(4-Dimethylamino-phenylamino)-1-furan-3-yl-propenon



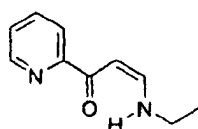
3-(2-Chlor-phenylamino)-1-furan-2-yl-propenon



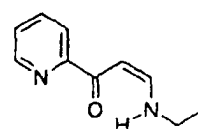
3-(2-Chlor-phenylamino)-1-furan-3-yl-propenon



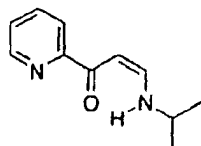
3-Methylamino-1-pyridin-2-yl-propenon



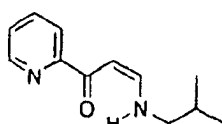
3-Ethylamino-1-pyridin-2-yl-propenon



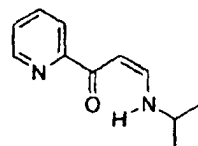
3-Propylamino-1-pyridin-2-yl-propenon



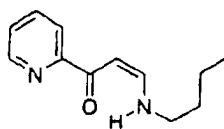
3-Isopropylamino-1-pyridin-2-yl-propenon



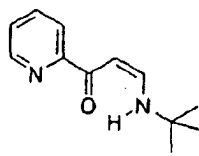
3-Isobutylamino-1-pyridin-2-yl-propenon



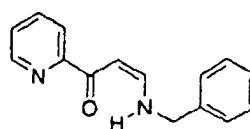
3-sec-Butylamino-1-pyridin-2-yl-propenon



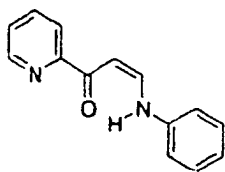
3-Butylamino-1-pyridin-2-yl-propenon



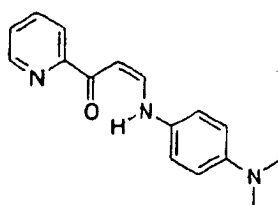
3-tert-Butylamino-1-pyridin-2-yl-propenon



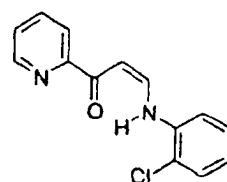
3-Benzylamino-1-pyridin-2-yl-propenon



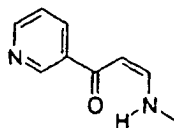
3-Phenylamino-1-pyridin-2-yl-propenon



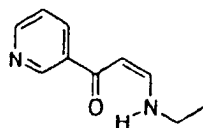
3-(4-Dimethylamino-phenylamino)-1-pyridin-2-yl-propenon



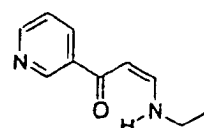
3-(2-Chlor-phenylamino)-1-pyridin-2-yl-propenon



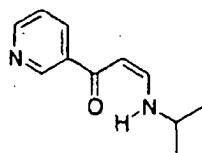
3-Methylamino-1-pyridin-3-yl-propenon



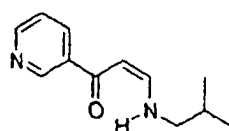
3-Ethylamino-1-pyridin-3-yl-propenon



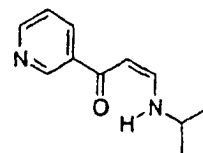
3-Propylamino-1-pyridin-3-yl-propenon



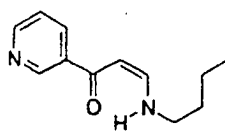
3-Isopropylamino-1-pyridin-3-yl-propenon



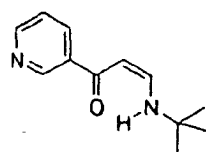
3-Isobutylamino-1-pyridin-3-yl-propenon



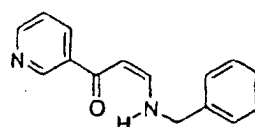
3-sec-Butylamino-1-pyridin-3-yl-propenon



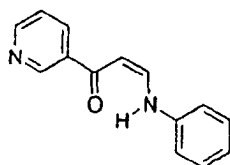
3-Butylamino-1-pyridin-3-yl-propenon



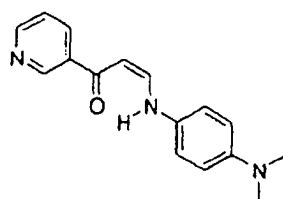
3-tert-Butylamino-1-pyridin-3-yl-propenon



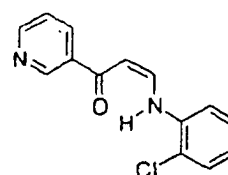
3-Benzylamino-1-pyridin-3-yl-propenon



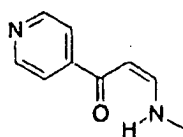
3-Phenylamino-1-pyridin-3-yl-propenon



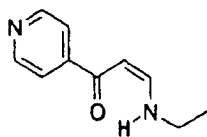
3-(4-Dimethylamino-phenylamino)-1-pyridin-3-yl-propenon



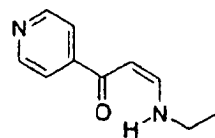
3-(2-Chlor-phenylamino)-1-pyridin-3-yl-propenon



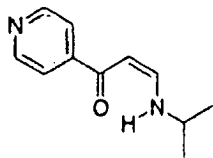
3-Methylamino-1-pyridin-4-yl-propenon



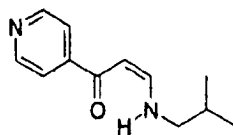
3-Ethylamino-1-pyridin-4-yl-propenon



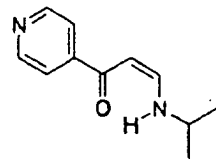
3-Propylamino-1-pyridin-4-yl-propenon



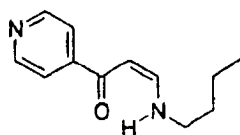
3-Isopropylamino-1-pyridin-4-yl-propenon



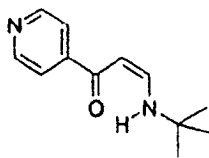
3-Isobutylamino-1-pyridin-4-yl-propenon



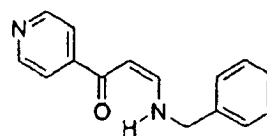
3-sec-Butylamino-1-pyridin-4-yl-propenon



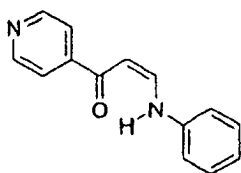
3-Butylamino-1-pyridin-4-yl-propenon



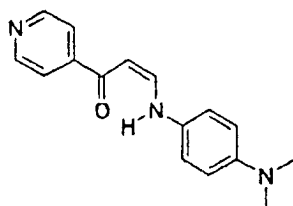
3-tert-Butylamino-1-pyridin-4-yl-propenon



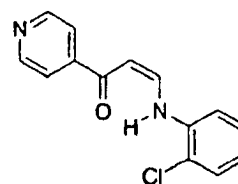
3-Benzylamino-1-pyridin-4-yl-propenon



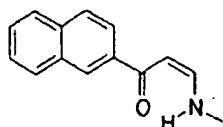
3-Phenylamino-1-pyridin-4-yl-propenon



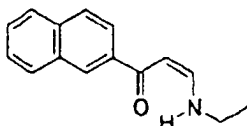
3-(4-Dimethylamino-phenylamino)-1-pyridin-4-yl-propenon



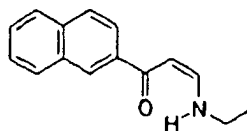
3-(2-Chlor-phenylamino)-1-pyridin-4-yl-propenon



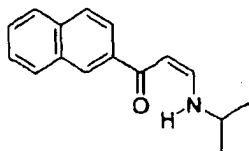
3-Methylamino-1-naphthalin-2-yl-propenon



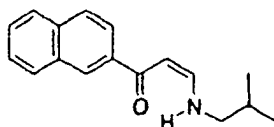
3-Ethylamino-1-naphthalin-2-yl-propenon



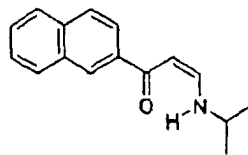
1-Naphthalin-2-yl-3-propylamino-propenon



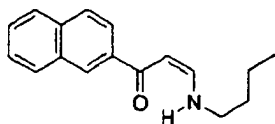
3-Isopropylamino-1-naphthalin-2-yl-propenon



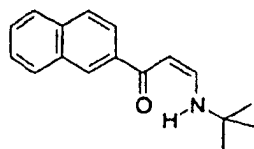
3-Isobutylamino-1-naphthalin-2-yl-propenon



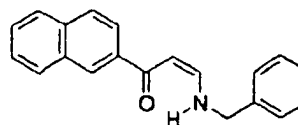
3-sec-Butylamino-1-naphthalin-2-yl-propenon



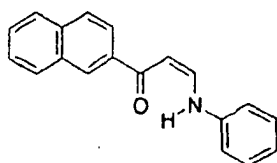
3-Butylamino-1-naphthalin-2-yl-propenon



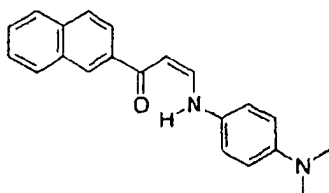
3-tert-Butylamino-1-naphthalin-2-yl-propenon



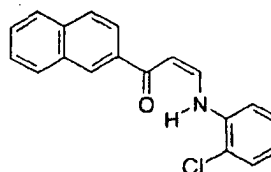
3-Benzylamino-1-naphthalin-2-yl-propenon



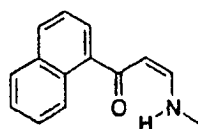
1-Naphthalin-2-yl-3-phenylamino-propenon



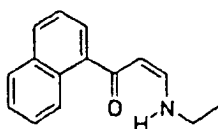
3-(4-Dimethylamino-phenylamino)-1-naphthalin-2-yl-propenon



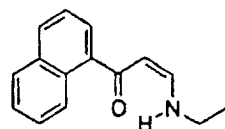
3-(2-Chlor-phenylamino)-1-naphthalin-2-yl-propenon



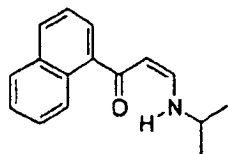
3-Methylamino-1-naphthalin-1-yl-propenon



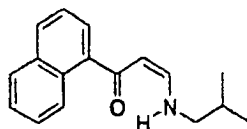
3-Ethylamino-1-naphthalin-1-yl-propenon



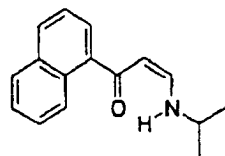
1-Naphthalin-1-yl-3-propylamino-propenon



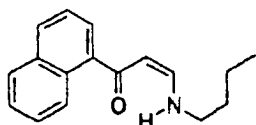
3-Isopropylamino-1-naphthalin-1-yl-propenon



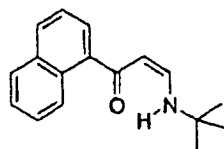
3-Isobutylamino-1-naphthalin-1-yl-propenon



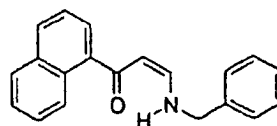
3-sec-Butylamino-1-naphthalin-1-yl-propenon



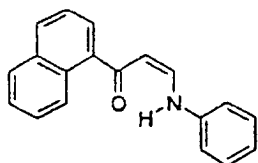
3-Butylamino-1-naphthalin-1-yl-propenon



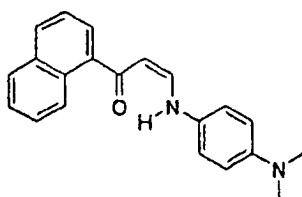
3-tert-Butylamino-1-naphthalin-1-yl-propenon



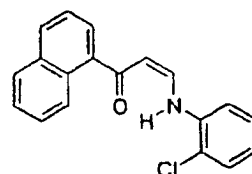
3-Benzylamino-1-naphthalin-1-yl-propenon



1-Naphthalin-1-yl-3-phenylamino-propenon

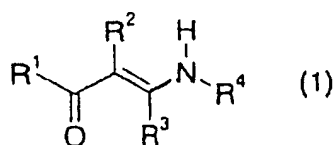


3-(4-Dimethylamino-phenylamino)-1-naphthalin-1-yl-propenon

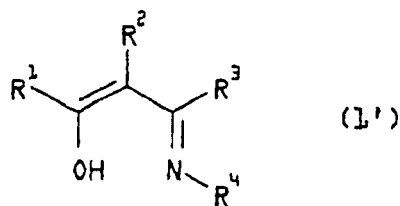


3-(2-Chlor-phenylamino)-1-naphthalin-1-yl-propenone

[0041] Die Verbindungen, dargestellt durch die Formel (1)

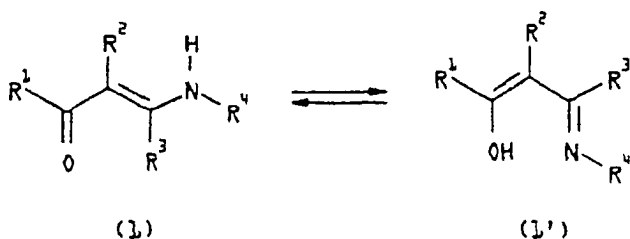


worin R¹, R² und R³ die gleiche Bedeutung haben, wie oben definiert; die Doppelbindung zwischen den Kohlenstoffatomen, an welche R² und R³ angelagert sind, cis oder trans oder ein Gemisch davon ist, die in der vorliegenden Erfindung verwendet werden, können in einer Enolstruktur, was eine Verbindung, dargestellt durch die Formel (1')



(in der Formel haben R¹, R² und R³ die gleichen Bedeutungen, wie oben definiert) ist, in einem Reaktionssystem oder in einem isolierten Zustand in Abhängigkeit des Typs der Verbindung vorliegen.

[0042] Beide Verbindungen (1) und (1') liegen in Keto-Enol-Tautomerismus vor, und es ist anzunehmen, daß jede der durch die Formel (1) dargestellten Verbindungen und die durch die Formel (2) dargestellte Verbindung sowie deren Gemisch im wesentlichen dieselben sind und sie in den Umfang der vorliegenden Erfindung fallen.



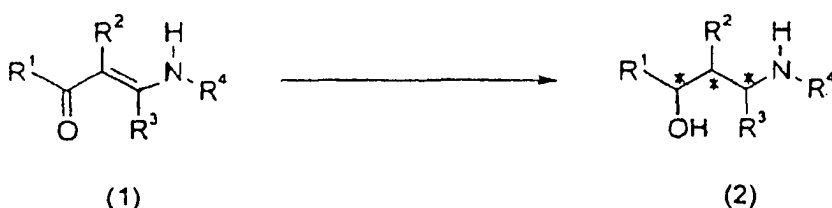
[0043] Mit anderen Worten, die durch die obige Formel (1) dargestellte Verbindung, die in der vorliegenden Erfindung verwendet wird, deckt ebenso die durch die obige Formel (1') dargestellte Verbindung sowie ein Gemisch daraus innerhalb des Umfangs der Erfindung ab.

[0044] In dem Verfahren gemäß der vorliegenden Erfindung kann ein optisch aktiver Aminoalkohol, dargestellt durch die Formel (2), in einer hohen Ausbeute und einer hohen optischen Reinheit durch eine asymmetrische Hydrierung der Verbindung, dargestellt durch die Formel (1) und/oder die Formel (1'), ohne Schützen mit einer Schutzgruppe hergestellt werden, liegt jedoch die Verbindung, dargestellt durch die Formel (1), in einer Struktur vor, dargestellt durch die Formel (1'), die die Struktur einer Enolform ist, kann ein optisch aktiver Aminoalkohol, dargestellt durch die Formel (2), in einer hohen Ausbeute und einer hohen optischen Reinheit hergestellt werden, sogar wenn eine Schutzgruppe in die Hydroxylgruppe eingeführt wird.

[0045] Demgemäß ist das Verfahren gemäß der vorliegenden Erfindung so zu verstehen, daß dadurch ein optisch aktiver Aminoalkohol, dargestellt durch die obige Formel (2), in einer hohen Ausbeute und einer hohen optischen Reinheit durch eine asymmetrische Hydrierung einer Verbindung, dargestellt durch die obige Formel (1), einer Verbindung, dargestellt durch die obige Formel (1'), oder eines Gemisches aus der Verbindung, dargestellt durch die obige Formel (1), und der Verbindung, dargestellt durch die obige Formel (1') (mit anderen Worten, der Verbindung, dargestellt durch die obige Formel (1), und/oder der Verbindung, dargestellt durch die obige Formel (1')), erhalten wird.

[0046] Jede der Verbindung, dargestellt durch die Formel (1), der Verbindung, dargestellt durch die Formel (1'), und der Verbindung, dargestellt durch die Formel (2), kann in Form eines Salzes mit einer anorganischen Säure, wie Salzsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure usw., oder mit einer organische Base, wie Dimethylamin oder Triethylamin usw., vorliegen, wenn die Verbindung eine Säuregruppe wie eine Carboxyl- oder Sulfogruppe usw. hat.

[0047] Das Verfahren gemäß der vorliegenden Erfindung wird mittels der folgenden Reaktionsformeln unter Verwendung einer freien Basenform dargestellt.



[0048] Wenn ein Keto-enamin, das eine durch die Formel (1) dargestellte Verbindung ist, einer asymmetrischen Hydrierung unter Verwendung eines asymmetrischen Metallkomplexes und Wasserstoffgas gegebenenfalls in Gegenwart einer Base unterzogen wird, kann ein optisch aktiver Aminoalkohol, dargestellt durch die Formel (2), hergestellt werden. In bezug auf den asymmetrischen Metallkomplex kann ein asymmetrischer Metallkomplex, der beispielsweise in dem japanischen offengelegten Patent Nr. 11/189,600 A erwähnt wird, verwendet werden.

[0049] Spezielle Beispiele des asymmetrischen Metallkomplexes umfassen $\text{RuCl}_2[(R)\text{-binap}][(\text{R,R})\text{-dpen}]$, $\text{RuCl}_2[(R)\text{-binap}][(\text{R})\text{-daipen}]$, $\text{RuCl}_2[(R)\text{-Tol-binap}][(\text{R,R})\text{-dpen}]$, $\text{RuCl}_2[(R)\text{-Tol-binap}][(\text{R})\text{-daipen}]$, $\text{RuCl}_2[(R)\text{-DM-binap}][(\text{R,R})\text{-dpen}]$ und $\text{RuCl}_2[(R)\text{-DM-binap}][(\text{R})\text{-daipen}]$. In bezug auf den asymmetrischen Metallkomplex können vorzugsweise $\text{RuCl}_2[(R)\text{-DM-binap}][(\text{R})\text{-daipen}]$ usw. verwendet werden. Hier bedeutet BINAP 2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl, bedeutet Tol-BINAP 2,2'-Bis(di-p-tolylphosphino)-1,1'-bi-

naphthyl, bedeutet DM-BINAP 2,2'-Bis[bis(3,5-dimethylphenyl)phosphino]-1,1'-binaphthyl, bedeutet DPEN 1,2-Diphenyl-ethylendiamin und bedeutet DAIPEN 1,1-Di(4-anisyl)-2-isopropyl-1,2-ethylendiamin.

[0050] Die Menge der durch die Formel (1) dargestellten Verbindungen, d. h. ein Keto-enamin (1), und des verwendeten asymmetrischen Metallkomplexes variiert in Abhängigkeit von Reaktor, Reaktionssystem oder Wirtschaftlichkeit. Die Menge des asymmetrischen Metallkomplexes kann, was das Molverhältnis des obigen Reaktionssubstrats (ein Keto-enamin (1), wie bevorzugt 3-Methylamino-1-thiophen-2-yl-propenon) betrifft, bei 1/10 bis 1/100.000 verwendet werden oder kann vorzugsweise innerhalb eines Bereiches von 1/50 bis 1/10.000 verwendet werden.

[0051] In bezug auf die Base werden eine anorganische Base und eine organische Base veranschaulicht. Beispiele der anorganischen Base umfassen Kaliumcarbonat (K_2CO_3), Kaliumhydroxid (KOH), Lithiumhydroxid (LiOH), Natriumhydrogencarbonat ($NaHCO_3$), Natriumcarbonat (Na_2CO_3), Kaliumhydrogencarbonat ($KHCO_3$) und Natriumhydroxid (NaOH). Beispiele der organischen Base sind Salze von Alkali- und Erdalkalimetall, wie Kaliummethoxid ($KOCH_3$), Natriummethoxid ($NaOCH_3$), Lithiummethoxid ($LiOCH_3$), Natriummethoxid ($NaOCH_2CH_3$), Kaliumisopropoxid ($KOCH(CH_3)_2$), Kalium-tert-butoxid ($KOC(CH_3)_3$), Lithiummethoxid ($LiOCH_3$) und Kaliumnaphthalenid ($KC_{10}H_8$); organische Amine, wie Triethylamin, Diisopropylethylamin, N,N-Dimethylanilin, Piperidin, Pyridin, 4-Dimethylaminopyridin, 1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-en, 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en, Tri-n-butylamin und N-Methylmorpholin. Die in der vorliegenden Erfindung verwendete Base kann Metallhydride, wie Natriumhydrid, Natriumborhydrid und Lithiumaluminiumhydrid; Organometallverbindungen, wie Methylmagnesiumbromid, Ethylmagnesiumbromid, Propylmagnesiumbromid, Methylithium, Ethyllithium, Propyllithium, n-Butyllithium und tert-Butyllithium; oder Quartärammoniumsalze sein. In bezug auf die in der vorliegenden Erfindung verwendete Base gibt es keine Einschränkung in bezug auf die oben genannten Basen, sofern ein Aminphosphinrutheniumhydridkomplex dadurch erzeugt wird und Wasserstoff oder dergleichen ebenso verwendet werden kann. Diese Basen können allein oder als ein Gemisch aus zwei oder mehr Basen verwendet werden. Unter diesen Basen sind die anorganischen Basen und die Salze von Alkali- und Erdalkalimetallen besonders bevorzugt.

[0052] Die Menge der verwendeten Base beträgt 0,15 bis 10 Äquivalente oder vorzugsweise 0,2 bis 2 Äquivalente in bezug auf die Verbindung, dargestellt durch die obige Formel (1), die ein Reaktionssubstrat ist.

[0053] Die asymmetrische Hydrierungsreaktion wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel durchgeführt. Spezielle Beispiele des Lösungsmittels umfassen Amide, wie N,N-Dimethylformamid (DMF), Formamid und N,N-Dimethylacetamid (DMA); Cyano-enthaltende Verbindungen, wie Acetonitril; Sulfoxide, wie Dimethylsulfoxid; halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie Dichlormethan, 1,2-Dichlorethan, Chloroform, Kohlenstofftetrachlorid und Benzotrifluorid; aliphatische Kohlenwasserstoffe, wie Pentan, Hexan, Heptan und Octan; aromatische Kohlenwasserstoffe, wie Benzol, Toluol und Xylol; Ether, wie Diethylether, Diisopropylether, tert-Butylmethylether, Dimethoxyethan, Tetrahydrofuran, 1,4-Dioxan und 1,3-Dioxolan; Ketone, wie Aceton und Methylthylketon; Alkohole, wie Methanol, Ethanol, 2-Propanol, n-Butanol und tert-Butanol; mehrwertige Alkohole, wie Ethylenglycol, Propylenglycol, 1,2-Propandiol und Glycerol usw. Jedes dieser Lösungsmittel kann allein oder als ein Gemisch aus zwei oder mehr verwendet werden. In bezug auf diese Lösungsmittel sind Alkohole usw. bevorzugt und 2-Propanol ist am stärksten bevorzugt.

[0054] Wasserstoffgasdruck kann unter einer Wasserstoffatmosphäre akzeptabel sein, und obwohl 0,1 MPa ausreichen, wird er geeigneterweise gewöhnlich aus dem Bereich von 0,1 bis 20 MPa oder bevorzugt 0,2 bis 10 MPa ausgewählt, wenn Wirtschaftlichkeit usw. in Betracht gezogen werden. Aus wirtschaftlicher Sicht kann der Wasserstoffgasdruck 1 MPa oder weniger betragen.

[0055] In bezug auf die Reaktionstemperatur kann diese eine geeignete Temperatur von $-30^\circ C$ bis zum Siedepunkt des verwendeten Lösungsmittels sein, und vorzugsweise beträgt sie $25^\circ C$ bis $40^\circ C$.

[0056] In bezug auf die Reaktionszeit kann diese eine geeignete Zeit von 1 bis 24 Stunden sein, und vorzugsweise beträgt sie 8 bis 20 Stunden.

[0057] Der als solcher hergestellte optisch aktive Aminoalkohol ist eine Verbindung, die als eine asymmetrische Hilfsgruppe einer Verbindung oder ein Zwischenprodukt zur Herstellung von Arzneimitteln sehr nützlich ist.

[0058] Die vorliegende Erfindung ist dadurch gekennzeichnet, daß bei der Herstellung eines optisch aktiven Aminoalkohols ein Keto-enamin, das eine durch die obige Formel (1) dargestellte Verbindung ist, als ein Ma-

terial dafür verwendet wird. Die Verbindung, dargestellt durch die Formel (1), kann einen gewünschten optisch aktiven Aminoalkohol (2) in hoher Ausbeute und einer hohen optischen Reinheit in nur einem Schritt durch eine asymmetrische Hydrierungsreaktion unter Verwendung eines asymmetrischen Metallkomplexes ergeben.

[0059] Wie oben erwähnt, wird gemäß der vorliegenden Erfindung ein gewünschter optisch aktiver Aminoalkohol in einer hohen Ausbeute und einer hohen optischen Reinheit hergestellt, und ferner wird die Arbeitseffizienz verbessert und weitere Vorteile werden im Vergleich mit den konventionellen Verfahren auch in bezug auf die Wirtschaftlichkeit erzielt.

Beispiele

[0060] Die vorliegende Erfindung wird nun speziell mittels der folgenden Beispiele veranschaulicht, obwohl die vorliegende Erfindung dadurch nicht eingeschränkt wird.

[0061] Chemische Reinheit und Enantiomerenüberschuß wurden mittels Hochdruckflüssigchromatographie ermittelt.

[0062] Für $^1\text{H-NMR}$ wurde ein Varian Gemini-2000 (200 MHe) verwendet.

Beispiel 1. Herstellung von (1S)-3-(Methylamino)-1-(2-thienyl)propan-1-ol

[0063] In einer Stickstoffatmosphäre wurden 3-Methylamino-1-thiophen-2-yl-propenon (70 g, 0,418 mol), $\text{RuCl}_2((\text{R})\text{-dm-binap})(\text{R})\text{-dipen}$ (511 mg, 0,41 mmol), Kaliumcarbonat (63,6 g, 0,46 mol) und 2-Propanol (700 ml) zu einem Ein-Liter-Autoklaven zugegeben, und nachdem die Luft daraus entfernt wurde, wurde Wasserstoffdruck angelegt, bis ein vorbestimmter Druck (2,5 MPa) erreicht war, gefolgt von Rühren bei 30°C für 18 Stunden. Kaliumcarbonat wurde durch Filtrierung entfernt, und das Lösungsmittel wurde im Vakuum eingedampft. Der Rest wurde aus Toluol umkristallisiert, wodurch 56,7 g (Ausbeute: 79,2%) (1S)-3-(Methylamino)-1-(2-thienyl)propan-1-ol erhalten wurden. Schmelzpunkt = 68 bis 70°C. Chemische Reinheit: 99,9%. Optische Reinheit: 99,7% ee.

$^1\text{H-NMR}$: (200 MHz): δ (CDCl_3) 1,94 (2H, m), 2,44 (3H, s), 2,92 (2H, m), 5,19 (1H, m), 6,94 (2H, m), 7,20 (1H, m).

Beispiel 2. Herstellung von (S)-3-(N-Methylamino)-1-phenyl-1-propanol

[0064] In einen 100-ml-Autoklaven wurden 500 mg (3,1 mmol) 3-Methylamino-1-phenylpropenon, 7,6 mg (0,062 mmol) $\text{RuCl}_2[(\text{R})\text{-DM-binap}][(\text{R})\text{-daipen}]$ und 88 mg (3,7 mmol) Lithiumhydroxid (LiOH) eingetragen, der Austausch mit Stickstoffgas wurde durchgeführt und 5 ml 2-Propanol wurden dazugegeben. Nach dem Austausch mit Wasserstoffgas wurde der Wasserstoffdruck auf 3 MPa eingestellt, und Rühren wurde bei 30°C für 17 Stunden durchgeführt. Die Reaktionslösung wurde durch Celite filtriert, und das Filtrat wurde konzentriert, wodurch (S)-3-(N-Methylamino)-1-phenyl-1-propanol in einer Umwandlungsrate von 99% oder mehr und in einer optischen Reinheit von 98% ee erhalten wurde.

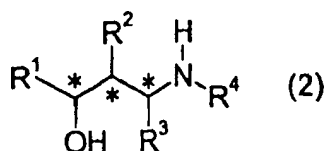
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,72–1,92 (2H, m), 2,44 (3H, s), 2,79–2,93 (2H, m), 4,94 (1H, dd, $J = 3,3, 8,6$ Hz), 7,21–7,39 (5H, m).

Industrielle Anwendbarkeit

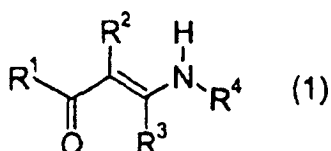
[0065] Gemäß der vorliegenden Erfindung wird ein Keto-enamin, dargestellt durch die Formel (1), als ein Material verwendet, wobei es nun möglich ist, daß die Carbonylgruppe und die Doppelbindung, die in einem Molekül existieren, durch ein einfaches Verfahren in einem einzelnen Schritt gleichzeitig reduziert werden und daß ein optisch aktiver Aminoalkohol (2) in einer hohen Ausbeute und in einer hohen optischen Reinheit hergestellt wird, und das ist in industrieller Hinsicht sehr nützlich.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung eines optisch aktiven Aminoalkohols, dargestellt durch die folgende Formel (2)



worin R^1 eine Kohlenwasserstoffgruppe, eine substituierte Kohlenwasserstoffgruppe, eine aromatische heterocyclische Gruppe, eine substituierte aromatische heterocyclische Gruppe, eine aliphatische heterocyclische Gruppe oder eine substituierte aliphatische heterocyclische Gruppe ist; R^2 und R^3 jeweils unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine Kohlenwasserstoffgruppe, eine substituierte Kohlenwasserstoffgruppe, eine Acylgruppe, eine Acyloxygruppe, eine Alkyloxycarbonylgruppe, eine Aralkyloxycarbonylgruppe, eine Aryloxycarbonylgruppe, eine aromatische heterocyclische Gruppe, eine substituierte aromatische heterocyclische Gruppe, eine aliphatische heterocyclische Gruppe oder eine substituierte aliphatische heterocyclische Gruppe sind; R^4 ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe ist; zwei oder mehr von R^1 , R^2 , R^3 und R^4 unter Bildung eines Rings aneinander gebunden sein können und * ein asymmetrisches Kohlenstoffatom ist, vorausgesetzt, daß, wenn R^2 oder R^3 ein Wasserstoffatom ist, das Kohlenstoffatom, an welches R^2 oder R^3 gebunden ist, kein asymmetrisches Kohlenstoffatom ist, oder eines Salzes davon, welches das Unterziehen einer Verbindung, dargestellt durch die folgende Formel (1), oder eines Salzes davon einer asymmetrischen Hydrierungsreaktion in Gegenwart eines asymmetrischen Metallkomplexes umfaßt, wobei die Formel (1):



ist, worin R^1 eine Kohlenwasserstoffgruppe, eine substituierte Kohlenwasserstoffgruppe, eine aromatische heterocyclische Gruppe, eine substituierte aromatische heterocyclische Gruppe, eine aliphatische heterocyclische Gruppe oder eine substituierte aliphatische heterocyclische Gruppe ist; R^2 und R^3 jeweils unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine Kohlenwasserstoffgruppe, eine substituierte Kohlenwasserstoffgruppe, eine Acylgruppe, eine Acyloxygruppe, eine Alkyloxycarbonylgruppe, eine Aralkyloxycarbonylgruppe, eine Aryloxycarbonylgruppe, eine aromatische heterocyclische Gruppe, eine substituierte aromatische heterocyclische Gruppe, eine aliphatische heterocyclische Gruppe oder eine substituierte aliphatische heterocyclische Gruppe sind; R^4 ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe ist; zwei oder mehr von R^1 , R^2 , R^3 und R^4 unter Bildung eines Rings aneinander gebunden sein können und die Doppelbindung zwischen den Kohlenstoffatomen, an welche R^2 und R^3 angelagert sind, entweder cis oder trans oder ein Gemisch davon ist.

2. Verfahren nach Anspruch 1, wobei die asymmetrische Hydrierungsreaktion in Gegenwart einer Base durchgeführt wird.

3. Verfahren nach Anspruch 2, wobei die Menge der verwendeten Base 0,15 bis 10 Äquivalente in bezug auf die durch die Formel (1) dargestellte Verbindung beträgt.

4. Verfahren nach Anspruch 1, wobei die Verbindung der Formel (2) (1S)-3-(Methylamino)-1-(2-thienyl)propan-1-ol oder (S)-3-(N-Methylamino)-1-phenyl-1-propanol ist und die Verbindung der Formel (1) 3-Methylamino-1-thiophen-2-yl-propenon oder 3-Methylamino-1-phenylpropenon ist.

5. Verfahren nach Anspruch 1, wobei der asymmetrische Metallkomplex $RuCl_2[(R)\text{-binap}][(R,R)\text{-dpen}]$, $RuCl_2[(R)\text{-binap}][(R)\text{-daipen}]$, $RuCl_2[(R)\text{-Tol-binap}][(R,R)\text{-dpen}]$, $RuCl_2[(R)\text{-Tol-binap}][(R)\text{-daipen}]$, $RuCl_2[(R)\text{-DM-binap}][(R,R)\text{-dpen}]$ oder $RuCl_2[(R)\text{-DM-binap}][(R)\text{-daipen}]$ ist, wobei binap 2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl bedeutet, Tol-binap 2,2'-Bis(di-p-tolylphosphino)-1,1'-binaphthyl bedeutet, DM-binap 2,2'-Bis[bis(3,5-dimethylphenyl)phosphino]-1,1'-binaphthyl bedeutet, dpen 1,2-Diphenyl-ethylendiamin bedeutet und daipen 1,1-Di(4-anisyl)-2-isopropyl-1,2-ethylendiamin bedeutet.

6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, wobei der asymmetrische Metallkomplex $RuCl_2[(R)\text{-DM-bi-}$

nap][(R)-daipen] ist.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen