(19) österreichisches patentamt

(10) **AT 500 556 A1 2006-01-15**

(12) Österreichische Patentanmeldung

(21) Anmeldenummer: **A 471/2004**

(22) Anmeldetag: **18.03.2004**

(43) Veröffentlicht am: **15.01.2006**

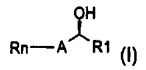
(51) Int. Cl.[7]: **C07C 29/143//(B01J31/30** C07C 103:70)

(73) Patentanmelder:

DSM FINE CHEMICALS AUSTRIA NFG GMBH & CO KG
A-4021 LINZ (AT)

(54) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON CHIRALEN, SEKUNDÄREN ALKOHOLEN

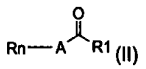
(57) Verfahren zur Herstellung von chiralen, sekundären Alkoholen der Formel



(I)

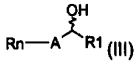
in der A einen aromatischen, heterocyclischen oder alicyclischen Ring oder ein Ringsystem mit 4 bis 20 C-Atomen darstellt, n 0,1, 2, 3, 4 oder 5 sein kann und R Halogen, OH, O-Schutzgruppe, NO_2, N,N-R2,R3-amin, mit R2 und R3 gleich C_1-C_6-Alkyl, Phenyl oder Benzyl, N,N-R2,R3-amino-C_1-C_6-alkyl, C_1-C_6-Alkyl, C_1C_6-Haloalkyl, C_1-C_6-Alkoxy, C_1-C_4-Alkoxycarbonyl oder CN und R1 N,N-R2,R3-amin, N,N-R2,R3-amino-C_1-C_6-alkyl, C_1-C_{12}-Alkyl, C_1-C_6-Haloalkyl, C_1-C_4-Alkoxycarbonyl oder C_1-C_6-Alkoxy-C_1-C_6-Alkyl bedeutet oder R1 einen C_2-C_5-Alkylenrest bedeutet, der gemeinsam mit dem A-Rest ein Ringsystem bildet, bei welchem

a) gegebenenfalls ein Keton der Formel



(II)

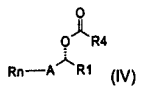
mittels eines aliphatischen C_1-C_6 Alkohols in Gegenwart eines Übergangsmetallkatalysators und einer Base zum korrespondierenden racemischen Alkohol der Formel



(III)

reduziert wird und

b) der Alkohol der Formel (III) in Gegenwart eines Veresterungskatalysators und einem Acyldonor zu einem Gemisch aus (R)-Ester der Formel



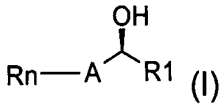
(IV)

in der R4 H oder C_1C_5-Alkyl bedeutet, und (S)-Alkohol der Formel (I) umgesetzt wird, worauf der (S)-Alkohol in Abhängigkeit von dessen Aggregatzustand durch Kristallisation oder Destillation aus dem Reaktionsgemisch isoliert wird.

AT 500 556 A1 2006-01-15

Zusammenfassung

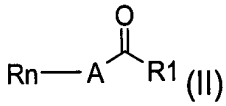
Verfahren zur Herstellung von chiralen, sekundären Alkoholen der Formel



(I)

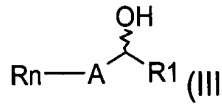
in der A einen aromatischen, heterocyclischen oder alicyclischen Ring oder ein Ringsystem mit 4 bis 20 C-Atomen darstellt, n 0,1, 2, 3, 4 oder 5 sein kann und R Halogen, OH, O-Schutzgruppe, NO_2, N,N-R2,R3-amin, mit R2 und R3 gleich C_1-C_6-Alkyl, Phenyl oder Benzyl, N,N-R2,R3-amino-C_1-C_6-alkyl, C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Haloalkyl, C_1-C_6-Alkoxy, C_1-C_4-Alkoxycarbonyl oder CN und R1 N,N-R2,R3-amin, N,N-R2,R3-amino-C_1-C_6-alkyl, C_1-C_{12}-Alkyl, C_1-C_6-Haloalkyl, C_1-C_4-Alkoxycarbonyl oder C_1-C_6-Alkoxy-C_1-C_6-Alkyl bedeutet oder R1 einen C_2-C_5-Alkylenrest bedeutet, der gemeinsam mit dem A-Rest ein Ringsystem bildet, bei welchem

a) gegebenenfalls ein Keton der Formel



(II)

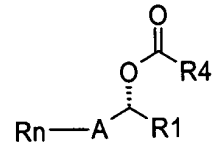
mittels eines aliphatischen C_1-C_6-Alkohols in Gegenwart eines Übergangsmetallkatalysators und einer Base zum korrespondierenden racemischen Alkohol der Formel



(III)

reduziert wird und

b) der Alkohol der Formel (III) in Gegenwart eines Veresterungskatalysators und einem Acyldonor zu einem Gemisch aus (R)-Ester der Formel



(IV)

in der R4 H oder C_1-C_5-Alkyl bedeutet, und (S)-Alkohol der Formel (I) umgesetzt wird, worauf der (S)-Alkohol in Abhängigkeit von dessen Aggregatzustand durch Kristallisation oder Destillation aus dem Reaktionsgemisch isoliert wird.

Verfahren zur Herstellung von chiralen, sekundären Alkoholen

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung chiraler, sekundärer Alkohole in einer optischen Reinheit bis zu 100% ee und in bis zu 100% Ausbeute.

Chirale, sekundäre Alkohole, wie etwa (S)-1-Phenylethanol-Derivate, stellen wertvolle Intermediate zur Herstellung von Pharmazeutika und Agrochemikalien dar.

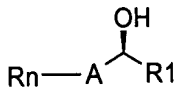
Die Herstellung von chiralen, sekundären Alkoholen, wie etwa (S)-1-(3,5-Bis(trifluormethyl)-phenyl)ethan-1-ol ist beispielsweise aus Chemical Abstracts Nr. 136:68817 bekannt, wonach die gewünschte Verbindung durch asymmetrische Reduktion von Bis-3,5-(trifluormethyl)phenyl-methyl-keton in Gegenwart von getrocknetem mikrobischen Pulver, NAD^+ und/oder $NADP^+$ und einem sekundären Alkohol in einer Ausbeute von lediglich 52% erhalten wird.
Gemäß Organic Letters 3(25), 4111-4113 (2001) werden verschiedene Ketone durch Hydrosilylierung in Gegenwart eines Kupfer(II)-Fluorid/chiralem Diphosphin Systems als Katalysator in die korrespondierenden Alkohole mit mäßiger bis hoher Enantioselektivität (ee bis zu 92%) überführt. (S)-1-(3,5- Bis(trifluormethyl)-phenyl)ethan-1-ol wird jedoch lediglich mit einem ee von 85% in 88%iger Ausbeute erhalten.

Aus WO 03043575 ist ein Verfahren zur Herstellung von (R)-1-(3,5-Bis(trifluormethyl)-phenyl)ethan-1-ol bekannt, in dem Acetophenon-Derivate in einem Razemisierungs-Veresterungs-Zyklus (DKR – dynamic kinetic resolution) in optisch reine (R)-1-Phenylethanole oder deren Ester umgewandelt werden können.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es ein neues Verfahren zur Herstellung von chiralen, sekundären Alkoholen, wie etwa (S)-1-Phenylethanolen bzw. substituierten Derivaten zu finden, das die Herstellung der gewünschten Verbindungen in im Vergleich zum Stand der Technik höheren optischen Reinheiten bis zu 100% ee und in höheren Ausbeuten von bis zu 100% auf einfache Weise ermöglicht.

Unerwarteterweise konnte diese Aufgabe dadurch gelöst werden, dass in einer Eintopfreaktion ein Racemat eines Alkohols, der gegebenenfalls zuvor aus dem korrespondierenden Keton hergestellt worden ist, enzymatisch verestert wird und aus dem so erhaltenen Gemisch aus S-Alkohol und R-Ester der S-Alkohol selektiv auskristallisiert bzw. abdestilliert werden kann.

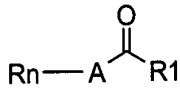
Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist demnach ein Verfahren zur Herstellung von chiralen, sekundären Alkoholen der Formel



(I)

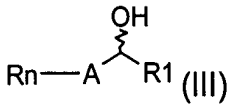
in der A einen aromatischen, heterocyclischen, mit O als Heteroatom, oder alicyclischen Ring oder ein Ringsystem mit 4 bis 20 C-Atomen darstellt, n 0,1, 2, 3, 4 oder 5 sein kann und R Halogen, OH, O-Schutzgruppe, NO_2, N,N-R2,R3-amin, mit R2 und R3 gleich C_1-C_6-Alkyl, Phenyl oder Benzyl, N,N-R2,R3-amino-C_1-C_6-alkyl, wobei R2, R3 wie oben definiert sind, C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Haloalkyl, C_1-C_6-Alkoxy, C_1-C_4-Alkoxycarbonyl oder CN und R1 N,N-R2,R3-amin, mit R2 und R3 gleich C_1-C_6-Alkyl, Phenyl oder Benzyl, N,N-R2,R3-amino-C_1-C_6-alkyl, wobei R2, R3 wie oben definiert sind, C_1-C_{12}-Alkyl, C_1-C_6-Haloalkyl, C_1-C_4-Alkoxycarbonyl oder C_1-C_6-Alkoxy-C_1-C_6-Alkyl bedeutet oder R1 einen C_2-C_5-Alkylenrest bedeutet, der gemeinsam mit dem A-Rest ein Ringsystem bildet, wobei gegebenenfalls ein C-Atom in der Alkylenkette durch ein O-Atom ersetzt sein kann, das dadurch gekennzeichnet ist, dass

a) gegebenenfalls ein Keton der Formel



(II)

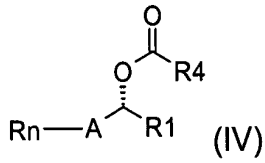
in der A, n, R und R1 wie oben definiert sind, mittels eines aliphatischen C_1-C_6-Alkohols in Gegenwart eines Übergangsmetallkatalysators und einer Base zum korrespondierenden racemischen Alkohol der Formel



(III)

in der A, n, R und R1 wie oben definiert sind, reduziert wird und

b) der Alkohol der Formel (III) in Gegenwart eines Veresterungskatalysators und einem Acyldonor aus der Gruppe der C_2-C_6-Alkenylester von aliphatischen C_1-C_6-Carbonsäuren zu einem Gemisch aus (R)-Ester der Formel



(IV)

in der A, n, R und R1 wie oben definiert sind und R4 H oder C_1-C_5-Alkyl bedeutet, und (S)-Alkohol der Formel (I) umgesetzt wird, worauf der (S)-Alkohol in Abhängigkeit von dessen Aggregatzustand durch Kristallisation oder Destillation aus dem Reaktionsgemisch isoliert wird.

Bei dem erfindungsgemäßen Verfahren werden (S)-Alkohole der Formel (I) hergestellt.

In der Formel (I) bedeutet A einen aromatischen, heterocyclischen, mit O als Heteroatom, oder alicyclischen Ring oder ein Ringsystem mit 4 bis 20 C-Atomen.

Beispiele dafür sind Phenyl, Naphthyl, Indenyl, Cyclohexyl, Decalinyl, Tetralinyl, Pyranyl, Chromanyl, u.s.w..

n kann 0,1, 2, 3, 4 oder 5 sein und R Halogen, wie Fluor, Chlor oder Brom, OH, O-Schutzgruppe, NO_2, N,N-R2,R3-amin, mit R2 und R3 gleich C_1-C_6-Alkyl, Phenyl oder Benzyl, N,N-R2,R3-amino-C_1-C_6-alkyl, wobei R2, R3 wie oben definiert sind, C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Haloalkyl, C_1-C_6-Alkoxy, C_1-C_4-Alkoxycarbonyl oder CN.

Unter C_1-C_6-Alkyl und C_1-C_6-Alkoxy sind lineare oder verzweigte Alkyl- bzw. Alkoxyreste, wie etwa Methyl, Methoxy, Ethyl, Ethoxy, i-Propyl, i-Propoxy, tert.-Butyl, n-Butoxy, n-Pentyl, n-Hexyl u.s.w. zu verstehen.

Bevorzugt sind C_1-C_4-Alkyl- bzw. Alkoxyreste, besonders bevorzugt C_1-C_2-Alkyl- bzw. Alkoxyreste.

C_1-C_6-Haloalkylreste sind Alkylreste mit 1 bis 6 C-Atomen, die durch 1 bis 3 Halogenatome, wie Fluor, Chlor oder Brom substituiert sind, wie etwa Trifluormethyl, Trifluorethyl, u.s.w..

Bevorzugte Haloalkylreste sind C_1-C_4-Alkylreste, die durch 1-3 Fluor- oder Chloratome substituiert sind, besonders bevorzugt C_1-C_2-Alkylreste, die durch 3 Fluoratome substituiert sind.

C_1-C_4-Alkoxycarbonylreste sind Carbonsäureesterreste mit 1 bis 4 C-Atomen im Esterteil.

Als Schutzgruppe für das O-Atom kommen übliche O-Schutzgruppen, wie etwa Methoxymethyl, Tetrahydro-2-pyranyl, Tetrahydro-2-furanyl, 1-Ethoxyethyl, 1-Methyl-1-methoxyethyl, tert.-Butyl, Benzyl, Trimethylsilyl, 4-Chlorphenyl, 4-Nitrophenyl, u.s.w. in Frage.

N,N-R2,R3-amin, mit R2 und R3 gleich C_1-C_6-Alkyl, Phenyl oder Benzyl, sind sekundäre Amine, wie etwa N,N-Dimethylamin, N,N-Dibenzylamin, N,N-Diethylamin, u.s.w..

Beispiele für N,N-R2,R3-amino-C_1-C_6-alkyl sind N,N-Dimethylamino-methyl, N,N-Diethylamino-methyl, N,N-Dimethylamino-ethyl, u.s.w..

Der A-Rest der Verbindung der Formel (I) kann unsubstituiert (n = 0) oder 1 bis 5-fach durch R substituiert sein. Bedeutet A Phenyl oder Cyclohexyl, so ist dieser bevorzugt 1 bis 4-fach in den Positionen 3, 4 und/oder 2 substituiert, besonders bevorzugt 1 oder 2-fach substituiert, wobei sich die Substituenten bevorzugt beide an den 3-Positionen oder einer der Reste an der 4-Position und der andere an der 3-Position befinden.

R1 bedeutet in der Formel (I) N,N-R2,R3-amin, mit R2 und R3 gleich C_1-C_6-Alkyl, Phenyl oder Benzyl, N,N-R2,R3-amino-C_1-C_6-alkyl, wobei R2, R3 wie oben definiert

sind C_1-C_{12}-Alkyl, C_1-C_6-Haloalkyl, C_1-C_4-Alkoxycarbonyl oder C_1-C_6-Alkoxy-C_1-C_6-Alkyl.
Bevorzugt bedeutet R1 C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_2-Haloalkyl oder C_1-C_2-Alkoxy-C_1-C_4-Alkyl, besonders bevorzugt C_1-C_4-Alkyl.
R1 kann auch einen C_2-C_5-Alkylenrest bedeutet, der gemeinsam mit dem A-Rest ein Ringsystem bildet, wobei gegebenenfalls ein C-Atom in der Alkylenkette durch ein O-Atom ersetzt sein kann. Beispiele für derartige Ringsysteme sind etwa Tetralin, Indan, Chroman, u.s.w..

Erfindungsgemäß herstellbare Verbindungen der Formel (I) sind demnach beispielsweise (S)-1-(3,5-Bis(trifluormethyl)-phenyl)ethan-1-ol, (S)-1-(3,5-Bis(trifluormethyl)-phenyl)propan-1-ol, (S)-1-(3,4-Bis(trifluormethyl)-phenyl)ethan-1-ol, (S)-1-(p-fluor)-phenyl)ethan-1-ol, (S)-1,2,3,4-Tetrahydro-1-naphthol, u.s.w..

Bei dem erfindungsgemäßen Verfahren wird als Startmaterial gegebenenfalls ein Keton der allgemeinen Formel (II), welches im Zuge des Verfahrens zum entsprechenden racemischen Alkohol reduziert wird, oder bereits das Racemat eines chiralen Alkohols der allgemeinen Formel (III) eingesetzt.

Das erfindungsgemäße Verfahren, welches als Eintopfreaktion durchgeführt wird, kann in 3 Stufen aufgegliedert werden:

a) Reduktion
Dabei wird ein Keton der allgemeinen Formel (II), in der die Substituenten A, n, R und R1 wie oben definiert sind, in Gegenwart eines Übergangsmetallkatalysators mittels eines aliphatischen C_1-C_6-Alkohols zu einem racemischen Alkohol der allgemeinen Formel (III), in der die Substituenten A, n, R und R1 wie oben definiert sind, umgesetzt.

Als C_1-C_6-Alkohol eignen sich beispielsweise Methanol, Ethanol, n-Propanol, i-Propanol, u.s.w..
Bevorzugt wird ein C_2-C_4-Alkohol, besonders bevorzugt Isopropanol eingesetzt.

Als Übergangsmetallkatalysatoren eignen sich Katalysatoren oder Katalysatorenkomplexe, die auf einer Übergangsmetallverbindung beruhen, wie etwa in WO 03/043575 beschriebenen.
Dies sind gemäß WO 03/043575 Verbindungen der Formel $M_nX_pS_qL_r$, wobei
n eine gerade Zahl von 1 bis 4 bedeutet,
p, q und r unabhängig voneinander 0,1,2,3 oder 4 sein können,
M ein Übergangsmetall aus der Gruppe Fe, Co, Ni, Re, Ru, Rh, Ir, Os, Pd, Pt oder Sm ist, oder Gemische davon
X ein Anion aus der Gruppe Hydrid, Halogenid, Carboxylat, Alkoxy, Hydroxy oder Tetrafluorborat ist,
S einen „Spectator"-Liganden, einen neutralen Liganden, der schwer auszutauschen ist, bedeutet und aus der Gruppe der Olefine, Diene oder der Aromaten, wie Benzol, Toluol, Xylol, Cumol, Cymol, Naphthalin, Anisol, Chlorbenzol, Indol, Cyclopentadienylderivate, Tetraphenyl, Cyclopentadienon, Dihydroindol, Tetrahydronaphthalin, Gallussäure, Benzoesäure und Phenylglycin gewählt wird,
und L einen neutralen Liganden bedeutet, der relativ leicht durch einen anderen Liganden auszutauschen ist und aus der Gruppe der Acetonitril, DMSO, Methanol, Wasser, THF, DMF, Pyridin und N-Methylpyrrolidon ausgewählt wird.
Die Übergangsmetallverbindung kann dabei auch in einen Übergangsmetall Komplex überführt werden, in dem der neutrale Ligand mit einem anderen Liganden ausgetauscht wird oder durch Komplexierung der Übergangsmetallverbindung mit einem Liganden. Zur Komplexierung geeignete Liganden sind ebenfalls aus WO 03/043575 bekannt.
Dies sind beispielsweise primäre oder sekundäre Amine, Alkohole, Diole, Aminoalkohole, Diamine Aminosäuren, Aminosäureamide u.s.w.

Bevorzugt werden für das erfindungsgemäße Verfahren Katalysatoren eingesetzt die auf Pd, Ru, Ir oder Rh, besonders bevorzugt auf Ru basieren.
Als komplexbildender Ligand werden bevorzugt racemische oder optisch reine Aminosäureamide verwendet.

Zur Aktivierung des Katalysators wird eine Base zugesetzt. Die Base kann dabei aus der Gruppe der Alkali- oder Erdalkalicarbonate oder -hydrogencarbonate gewählt werden. Beispiele dafür sind Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat, Kaliumhydrogencarbonat, Natriumhydrogencarbonat, u.s.w..
Der Katalysator wird dabei in einer Menge von 0.005 bis 0.1 mol% bezogen auf Keton bzw. racemischen Alkohol, vorzugsweise 0.01 bis 0,03 mol% eingesetzt.

Die Reaktionstemperatur liegt bei 65-90°C, bevorzugt bei 70°C – 85°C.
Die Reaktionszeit beträgt 0.5 bis 5h, bevorzugt 1 bis 2h.

b) Enzymatische Veresterung
Nach erfolgter Reduktion des Ketons wird überschüssiger Alkohol abdestilliert und bei einer Temperatur von 20-80°C, bevorzugt 50-70°C, ein Veresterungskatalysator und ein Acyldonor chargiert.
Als Acyldonor können C_2-C_6-Alkenylester von aliphatischen C_1 bis C_6-Carbonsäuren eingesetzt werden, bevorzugt sind 1-Propenyl-, Vinyl- oder Isopropenylpropionat oder -butyrat. Der Acyldonor, welcher in einer Menge von 0.5 bis 1.0 Äquivalenten bezogen auf das Keton eingesetzt wird, kann in seiner gesamten Menge chargiert oder langsam dosiert zugegeben werden.
Als Veresterungskatalysatoren eignen sich wiederum die in WO 03/043575 angeführten Enzyme, wie etwa solche mit Lipase-Aktivität oder solche mit Amidase- und Lipase-Aktivität, die beispielsweise von *Pseudomonas, Bacillus, Candida, u.s.w.* abstammen.

Bevorzugt werden für das erfindungsgemäße Verfahren immobilisierte Lipasen wie Novozym435® (Candida antarctica) oder Enzyme vom Amano PS Typ (Pseudomona Lipasen), besonders bevorzugt Novozym435®, eingesetzt.
Während der enzymatischen Veresterung wird bevorzugt ein Vakuum von 200 bis 700mbar angelegt, um anfallende leichtflüchtige Verbindungen, wie Aceton oder Acetaldehyd aus dem Reaktionsgemisch zu entfernen. Die Reaktionszeit für die Veresterung beträgt 2 bis 6 Stunden bei einer Reaktionstemperatur von 50 bis 80°C, bevorzugt von 65-75°C.
Nach der Veresterung liegt ein (R)-Ester der allgemeinen Formel (IV) und der (S)-Alkohol der allgemeinen Formel (I) im molaren Verhältnis von etwa 1:1 vor.
Überschüssiger Acyldonor wird mittels eines organischen Lösungsmittels, bevorzugt mittels eines aliphatischen oder aromatischen Kohlenwasserstoffes, wie etwa Toluol, Benzol, Heptan, Cyclohexan oder Methylcyclohexan, abdestilliert und das Reaktionsgemisch mit demselben Lösungsmittel verdünnt.

c) Produktisolierung

Zur Aufarbeitung wird dem Reaktionsgemisch bevorzugt eine kleine Menge Aktivkohle und ein Filterhilfsmittel zugesetzt und einige Zeit gerührt. Das Gemisch wird abfiltriert, der Filterkuchen mit Lösungsmittel gewaschen und das Filtrat mit Lösungsmittel verdünnt. Es wird abgekühlt, angeimpft und das Produkt bei Temperaturen von -20 bis 0°C kristallisiert. Der so erhaltene (S)-Alkohol der allgemeinen Formel (I) wird mit Lösungsmittel gewaschen und bei Raumtemperatur unter Vakuum getrocknet.

Im Falle einer Flüssigkeit wird der (S)-Alkohol destillativ vom (R)-Ester abgetrennt.

In einer bevorzugten Ausführungsform wird die Mutterlauge bzw. der Destillationssumpf rezykliert.
Dazu wird nach Abtrennung des Produktes (durch Kristallisation oder Destillation), der Rückstand vom Lösungsmittel befreit und wieder in den Reaktor chargiert. Durch Zusatz von Methanol oder Ethanol, bevorzugt Methanol, und der für die Aktivierung

des Katalysators verwendeten Base, bevorzugt Kaliumcarbonat, wird der Ester der Formel (IV) in R-Alkohol und Methylester einer Carbonsäure, z.B. Methylpropionat, gespalten. Fehlendes Material kann in Form von Keton (II) oder racemischen Alkohol (III) zugesetzt werden. Die Reaktion wird wie unter a) beschrieben weiter fortgeführt. Die Mutterlauge kann rezykliert werden ohne dabei an Reinheit und/oder optischer Reinheit des Endproduktes zu verlieren. Durch fortwährende Rezyklierung der Kristallisations-Mutterlauge werden Substrate zu 100% umgesetzt.

Das Verfahrensschema ist in Abbildung 1 abgebildet.

Durch das erfindungsgemäße Verfahren werden die entsprechenden (S)-Alkohole in Ausbeuten von bis zu 100% mit einem ee von ebenfalls bis zu 100% in einem einfachen Eintopfverfahren erhalten.

Beispiel 1:

In einen inertisierten Reaktor wurden nacheinander 150g (0,586mol) 1,3-Bis-(trifluormethyl)-acetophenon, 34mg (0,056mmol) $[RuCl_2(p\text{-cymene})]_2$, 19mg (0,117mmol) alpha-Phenyl-alpha-methylglycinamid, 261mg (1,892mmol) Kaliumcarbonat und 77,5g Isopropanol chargiert. Unter Rühren wurde auf 85°C erwärmt und 1 Stunde lang auf dieser Temperatur gehalten. Danach wurde langsam Vakuum angelegt und Lösungsmittel bis zu einem Endpunkt von 100mbar und 70°C abdestilliert.

Im Anschluss wurden 3,9g Novozyme435® chargiert und nach Anlegen von 300mbar Vakuum 46,9g (0,468mol) Vinylpropionat langsam zudosiert und weitere 4 Stunden bei 70°C und 300mbar gerührt. Danach wurden 60ml Heptan chargiert und bis 100mbar bei 70°C abdestilliert. Es wurde eine Suspension von 2g Aktivkohle und 0,5g Arbothix PE 100 in 60ml Heptan chargiert, 10min gerührt und die Reaktionsmischung warm abfiltriert. Der Filterkuchen wurde mit 50ml Heptan nachgewaschen, alle Filtrate vereint und mit Heptan verdünnt. Unter Rühren wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, angeimpft und auf –10°C abgekühlt. Es wurde noch 4 Stunden nachgerührt, das kristalline Produkt über eine Nutsche abfiltriert und mit 150ml kaltem Heptan nachgewaschen. Das Feuchtprodukt wurde bei Raumtemperatur im Vakuum getrocknet.

Es wurden 49g (32,4%) 1(*S*)-[3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl]ethanol mit einer optischen Reinheit >99.9% ee und einer Reinheit von 99.9% GC erhalten.

Beispiel 2 (Mutterlaugen-Rezyklierung):

Mutterlauge aus Beispiel 1 (101,4g (0,396mol) recyclierbares Material, angegeben als 1,3-Bis-(trifluormethyl)-acetophenon) wurde ohne Aufstockung mit frischem Material in einen Reaktor chargiert und Heptan im Vakuum abdestilliert. Danach wurden 1g (7mmol) Kaliumcarbonat und 100ml Methanol chargiert und auf 75°C erwärmt. Es wurde 1h lang rückflussiert und daraufhin Methanol und Methylpropionat bei Normaldruck abdestilliert.

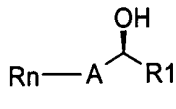
34mg (0,056mmol) $[RuCl_2(p\text{-cymene})]_2$ und 19mg (0,117mmol) alpha-Phenyl-alpha-methylglycinamid wurden zusammen mit 5ml Isopropanol und 2ml Methanol zugegeben und bei einem Vakuum von 500mbar auf 80°C erwärmt und 1h lang bei dieser Temperatur gehalten. Danach wurden 50ml Toluol chargiert und langsam bis zu einem Vakuum von 100mbar abdestilliert. 35,2g Vinylpropionat (0,351mol) und 3g Novozym435® wurden zugegeben und die Reaktionsmischung bei 70°C 2h lang gerührt. Es wurden 50ml Heptan chargiert und langsam bis zu einem Vakuum von 200mbar abdestilliert. Danach wurde eine Suspension von 2g Aktivkohle und 0,5g Arbothix® PE 100 in 100ml Heptan chargiert, 10min gerührt und über ein Glasfaserfilter abfiltriert. Der Filterkuchen wurde mit 50ml Heptan nachgewaschen und die gesammelten Filtrate abgekühlt, angeimpft und bei einer Temperatur von –20°C auskristallisiert. Das kristalline Produkt wurde filtriert, mit kaltem Heptan nachgewaschen und im Vakuum getrocknet.

Es wurden 32g 1(*S*)-[3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl]ethanol (31,5% bezogen auf eingesetzte Mutterlauge bzw. 21,3% bezogen auf die in Beispiel 1 eingesetzte Menge an 1,3-Bis-(trifluormethyl)-acetophenon) in einer Reinheit von 99,6 GC% und einer optischen Reinheit von 99,9% ee erhalten.

Die Mutterlauge konnte rezykliert werden ohne dabei an Reinheit und/oder optischer Reinheit des Endproduktes zu verlieren. Durch fortwährende Rezyklierung der Kristallisations-Mutterlauge wurden Substrate zu 100% umgesetzt.

Patentansprüche:

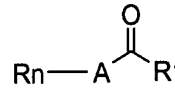
1. Verfahren zur Herstellung von chiralen, sekundären Alkoholen der Formel



(I)

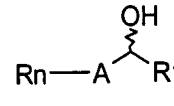
in der A einen aromatischen, heterocyclischen, mit O als Heteroatom, oder alicyclischen Ring oder ein Ringsystem mit 4 bis 20 C-Atomen darstellt, n 0,1, 2, 3, 4 oder 5 sein kann und R Halogen, OH, O-Schutzgruppe, NO_2, N,N-R2,R3-amin, mit R2 und R3 gleich C_1-C_6-Alkyl, Phenyl oder Benzyl, N,N-R2,R3-amino-C_1-C_6-alkyl, wobei R2, R3 wie oben definiert sind, C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Haloalkyl, C_1-C_6-Alkoxy, C_1-C_4-Alkoxycarbonyl oder CN und R1 N,N-R2,R3-amin, mit R2 und R3 gleich C_1-C_6-Alkyl, Phenyl oder Benzyl, N,N-R2,R3-amino-C_1-C_6-alkyl, wobei R2, R3 wie oben definiert sind, C_1-C_{12}-Alkyl, C_1-C_6-Haloalkyl, C_1-C_4-Alkoxycarbonyl oder C_1-C_6-Alkoxy-C_1-C_6-Alkyl bedeutet oder R1 einen C_2-C_5-Alkylenrest bedeutet, der gemeinsam mit dem A-Rest ein Ringsystem bildet, wobei gegebenenfalls ein C-Atom in der Alkylenkette durch ein O-Atom ersetzt sein kann, das dadurch gekennzeichnet ist, dass

a) gegebenenfalls ein Keton der Formel



(II)

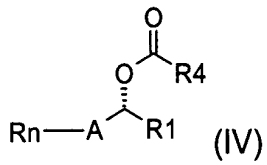
in der A, n, R und R1 wie oben definiert sind, mittels eines aliphatischen C_1-C_6-Alkohols in Gegenwart eines Übergangsmetallkatalysators und einer Base zum korrespondierenden racemischen Alkohol der Formel



(III)

in der A, n, R und R1 wie oben definiert sind, reduziert wird und

b) der Alkohol der Formel (III) in Gegenwart eines Veresterungskatalysators und einem Acyldonor aus der Gruppe der C_2-C_6-Alkenylester von aliphatischen C_1-C_6-Carbonsäuren zu einem Gemisch aus (R)-Ester der Formel



(IV)

in der A, n, R und R1 wie oben definiert sind und R4 H oder C_1-C_5-Alkyl bedeutet und (S)-Alkohol der Formel (I) umgesetzt wird, worauf der (S)-Alkohol in Abhängigkeit von dessen Aggregatzustand durch Kristallisation oder Destillation aus dem Reaktionsgemisch isoliert wird.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass im Anschluss an die Abtrennung des (S)-Alkohols der Formel (I) durch Kristallisation oder Destillation der Rückstand rezykliert wird, indem er vom Lösungsmittel befreit und wieder in den Reaktor zu Stufe a) oder b) chargiert wird.

3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass in Schritt a) Übergangsmetallkatalysatoren auf Basis von Fe, Fe, Co, Ni, Re, Ru, Rh, Ir, Os, Pd, Pt oder Sm ist, oder Gemischen davon oder Komplexe mit einem Liganden aus der Gruppe der primären oder sekundären Amine, Alkohole, Diole, Aminoalkohole, Diamine Aminosäuren oder Aminosäureamide in Gegenwart einer Base aus der Gruppe der Alkali- oder Erdalkalicarbonate oder –hydrogencarbonate eingesetzt werden.

4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass in Schritt a) die Reaktionstemperatur bei 65°C bis 90°C liegt.

5. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass in Schritt b) als Veresterungskatalysator Enzyme mit Lipase-Aktivität oder mit Amidase- und Lipase-Aktivität aus der Gruppe *Pseudomonas, Bacillus und Candida* eingesetzt werden.

6. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass in Schritt b) als Acyldonor Vinylpropionat, Vinylbutyrat, Isopropenylpropionat oder Isopropenylbutyrat eingesetzt wird.

7. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass Schritt b) bei einem Vakuum von 200 bis 700 mbar durchgeführt wird.

8. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Reaktionstemperatur für Schritt b) bei 50 bis 80°C liegt.

O.Z.1270
16.03.2004

DSM Fine Chemicals Austria Nfg GmbH & Co KG

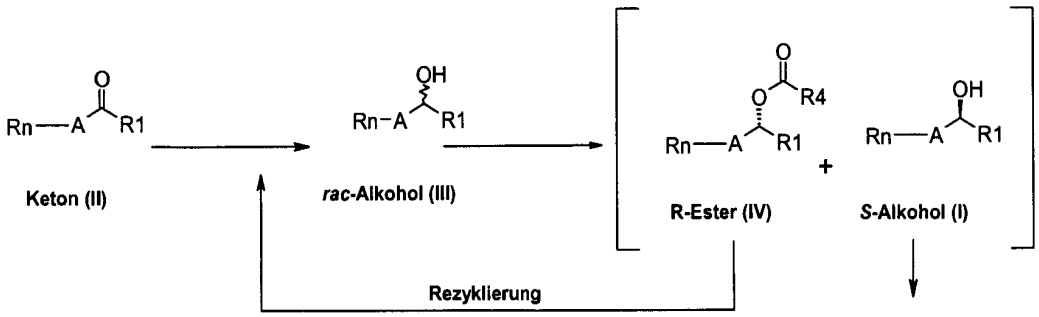


Abbildung 1: Schematische Darstellung des Verfahrens

Recherchenbericht zu **A 471/2004**
Technische Abteilung 4B

österreichisches patentamt

Klassifikation des Anmeldungsgegenstands gemäß IPC[7]: C07C 29/143 // (B01J 31/30, 103:70)
Recherchierter Prüfstoff (Klassifikation): C07C, B01J
Konsultierte Online-Datenbank: WPI, EPODOC, PAJ, REGISTRY, CAPLUS
Dieser Recherchenbericht wurde zu den am **18. März 2004** eingereichten Ansprüchen **1-8** erstellt.

Kategorie[*]	Bezeichnung der Veröffentlichung: Ländercode, Veröffentlichungsnummer, Dokumentart (Anmelder), Veröffentlichungsdatum, Textstelle oder Figur soweit erforderlich	Betreffend Anspruch
Y	WO03043575 A2 (MERCK & CO INC) 30. Mai 2003 (30.05.2003) *Beispiel 4* --	1
Y	JP8113544 A (TAKASAGO PERFUMERY CO LTD) 7. Mai 1996 (07.05.1996) *Zusammenfassung* ----	1

Datum der Beendigung der Recherche: 4. März 2005	☐ Fortsetzung siehe Folgeblatt	Prüfer(in): Dr. MÜLLER-HIEL

[*] **Kategorien** der angeführten Dokumente:

- **X** Veröffentlichung **von besonderer Bedeutung**: der Anmeldungsgegenstand kann allein aufgrund dieser Druckschrift nicht als neu bzw. auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden.
- **Y** Veröffentlichung **von Bedeutung**: der Anmeldungsgegenstand kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren weiteren Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese **Verbindung für einen Fachmann naheliegend** ist.
- **A** Veröffentlichung, die den **allgemeinen Stand der Technik** definiert.
- **P** Dokument, das **von Bedeutung** ist (Kategorien **X** oder **Y**), jedoch **nach dem Prioritätstag** der Anmeldung **veröffentlicht** wurde.
- **E** Dokument, das **von besonderer Bedeutung** ist (Kategorie **X**), aus dem ein **älteres Recht** hervorgehen könnte (früheres Anmeldedatum, jedoch nachveröffentlicht, Schutz ist in Österreich möglich, würde Neuheit in Frage stellen).
- **&** Veröffentlichung, die Mitglied der selben **Patentfamilie** ist.

gedanken.gut.geschützt.