



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 699 18 096 T2** 2005.08.11

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 1 075 463 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **699 18 096.1**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/IL99/00165**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **99 910 651.1**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 99/055666**

(86) PCT-Anmeldetag: **24.03.1999**

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: **04.11.1999**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **14.02.2001**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **16.06.2004**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **11.08.2005**

(51) Int Cl.⁷: **C07C 303/34**

C07C 303/26, C07C 303/24, C07C 307/02,

C07C 309/65, C07C 309/84

(30) Unionspriorität:

12423598

27.04.1998

IL

(84) Benannte Vertragsstaaten:

AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, IE, IT, LI, NL, SE

(73) Patentinhaber:

Loewenthal, Hans Jacob Edgar, Haifa, IL;

Loewenthal, Ron Benjamin, Haifa, IL

(72) Erfinder:

Loewenthal, Hans Jacob Edgar, Achuza, IL;

Loewenthal, Ron Benjamin, Achuza, IL

(74) Vertreter:

derzeit kein Vertreter bestellt

(54) Bezeichnung: **UMSETZUNG EINER HYDOXYGRUPPE IN BESTIMMTEN ALKOHOLEN IN EIN FLUORSULFON-SÄUREESTER ODER EIN TRIFLUORMETHANSULFONSÄUREESTER**

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

Fachrichtung der Erfindung

[0001] Die aktuelle Erfindung befindet sich in der Fachrichtung Organische Chemie. Insbesondere bietet die aktuelle Erfindung eine neues Verfahren an zur Substitution einer Hydroxylgruppe in bestimmten Alkoholen in eine gute Abgangsgruppe durch Umkehrung der Konfiguration wenn der hydroxylgebundene Kohlenstoff chiral ist. Solch eine Methode ist besonders bei der Herstellung von chiralen Verbindungen zur pharmazeutischen und agrochemischen Verwendung nützlich.

Hintergrund der Erfindung

[0002] Regierungsverordnungen in verschiedenen Ländern, insbesondere in den USA, erfordern neue ökonomische Wege zur Produktion aktiverer Enantiomere einer Arznei zu finden, deren Moleküle chiral sind, außer durch die Auflösung des razemischen Endprodukts (oder Zwischenprodukts), bei dem ein teurer chiraler Katalysator oder Zusatz verwendet wird – normalerweise von der nicht wiederverwendbaren oder teilweise wiederverwendbaren Art, oder durch die Entdeckung eines enzymatischen Prozesses. Zur Erfüllung dieser Notwendigkeit müssen drei Voraussetzungen erfüllt werden (siehe A. N. Collins, G. M. Sheldrake, and J. Crosby (Eds.), *Chirality in Industry* (1992), and *Chirality in Industry II* (1997), John Wiley & Sons, Chichester). Die Erste ist die Wahl eines kostengünstigen, vorzugsweise natürlich vorkommenden Ausgangsmaterials aus einer erneuerbaren Quelle, das zu dem gewünschten Produkt-Enantiomer verfeinert werden kann. Die zweite Voraussetzung besteht darin sicher zu stellen, dass während dieser Verfeinerung die Chiralität der Zwischenprodukte beibehalten wird, und dass die relative Stereochemie bei der möglichen Einführung von weiteren chiralen Zentren voraussehbar ist. Die dritte Voraussetzung ist, dass höchstmögliche Ausbeuten mit minimalem Aufwand von Zusatzreagenzien bei dieser Verfeinerung erzielt werden, so dass der gesamte Prozess ökonomisch annehmbar wird.

[0003] Bevorzugt werden natürlich vorkommende chirale Verbindungen wie Milchsäurederivate (besonders Äthyl- und Methylester), da solche Ester kostengünstig sind und große Mengen zur Verfügung stehen. Diese Erfindung bezieht sich hauptsächlich auf diese Ester, aber ist gleichermaßen auf andere Alkyl-laktate sowie auf Ester anderer natürlich vorkommenden chiralen α -Hydroxysäuren, wie Hydroxybernsteinsäure oder Mandelsäure, und im Allgemeinen auf Verbindungen mit einer an einem chiralen Kohlenstoff verbundene Hydroxylgruppe, anwendbar.

[0004] α -Hydroxycarboxylsäuren sind wichtige Aus-

gangsmaterialien der Pharmazie und der Agrochemie, wichtige Produkte insbesondere wenn sie ein chirales Kohlenstoffatom in dem Molekül enthalten. In der im Überfluss auftretenden Form in der Natur all diese α -Hydroxycarboxylsäuren weisen das an dem an die Hydroxylgruppe angefügte Kohlenstoffatom die (S)-absolute Konfiguration auf. Sie treten jedoch auch mit diesem Atom in der (R)-Konfiguration auf und sind kommerziell erhältlich (siehe G. M. Coppola and H. F. Schuster, *α -Hydroxy Acids in Enantioselective Synthesis*, VCH-Wiley, Weinheim, 1997; A. N. Collins, G. M. Sheldrake, and J. Crosby, Eds., *Chirality in Industry II*, Wiley, 1997, Chapter 10).

[0005] Es ist wohlbekannt, dass SN_2 -Substitutionsreaktionen an einem asymmetrischen Kohlenstoffatom mit der Umkehrung der Konfiguration einhergehen. Wenn eine solche Substitution an dem chiralen Kohlenstoffatom neben der Hydroxylgruppe in einem chiralen Alkohol erfolgt, erfolgt eine saubere Umkehrung der Konfiguration (wie schematisch in [Abb. 1](#) gezeigt), wobei die Chiralität beibehalten bleibt. In den SN_2 -Reaktionen muss die Hydroxylgruppe in die bestmögliche L-Abgangsgruppe umgewandelt werden. Sowohl die L-gruppe als auch die eingehende nukleophile Gruppe Nu sind jedoch negativ geladen (oder elektronenreich), und wenn diesbezüglich nur ein kleiner Unterschied besteht, können sie die Rollen tauschen, und die Reaktion erfolgt in der umgekehrten Richtung. In diesem Fall kann die Chiralität verloren gehen, da im Zwischenstadium der Kohlenstoff weder mit Nu noch mit L verbunden ist und so trihedral oder Planar ist. Jede Gruppe kann aus beiden Richtungen ein- oder abgehen, was zur Razemisierung (wie in [Abb. 2](#) schematisch dargestellt) und Eliminierung führt. Der Unterschied der Nukleophilität der beiden Gruppen ist eine Funktion der relativen Säurestärke der beiden entsprechenden Säuren Nu-H und L-H.

[0006] Um Razemisierung und Eliminierung zu vermeiden, muss die Hydroxylgruppe in eine gute Abgangsgruppe umgewandelt werden, wie, zum Beispiel, ein Ester einer Sulfonsäure. Die am häufigsten vorkommenden Sulfonsäuren sind Methansulfonsäure, Benzolsulfonsäure und P-Toluensulfonsäure. Trifluormethansulfonsäure und Fluorsulfonsäure befinden sich jedoch unter den stärksten bekanntesten Sulfonsäuren und sind 10^4 Mal stärker als Toluend und Benzolsulfonsäuren (siehe P. J. Stang, M. Hanack and L. R. Subramanian, *Synthesis* 1982, 85).

[0007] Deshalb muss, um die oben aufgeführten Anforderungen zu erfüllen, d. h. die Maximale Behaltung der Chiralität auf vorhersehbare Weise und höchstmögliche Erträge, die aus fehlenden Nebenreaktionen, wie Eliminierung, zu erhalten, haben organische Chemiker jahrelang insbesondere dazu geneigt Trifluormethansulfonester (im Folgenden „Triflate“ genannt) der Hydroxylgruppen als Ab-

gangsgruppen in solchen Substitutionsreaktionen zu verwenden. Das Hauptproblem besteht aus den hohen Kosten für Trifluormethansulfonsäure, insbesondere, wenn man bedenkt, dass man bei der Herstellung von Trifluormethansulfonsäureestern dessen Anhydrid verwenden muss, das aus zwei Molekülen der Säure besteht, von der nur eines im Ester verwendet wird. Basierend auf den gegenwärtigen Preisen, sind die Kosten des Prozesses der Triflierung 56 Mal höher als der Toluensulfonierung („Tosylierung“) und 35 Mal höher als der Benzolsulfonierung (wobei die Kosten der Lösungsmittel, Aminobasen, die bei der Triflierung von der teuren, gehinderten Sorte sein müssen, und dies ohne Einbeziehen der möglichen Rückgewinnung des anderen Moleküls der Triflatsäure die einen ziemlich komplizierten Prozess darstellt. Wenn nur ein Äquivalent der Trifluormethansulfonsäure selbst verwendet werden könnte, würde die Kostendifferenz auf das ca. 28-fache der Tosylierung sinken. Es ist jedoch keine Methode bisher in der oben genannten Form bekannt, eine solche Reaktion auszuführen.

[0008] Die Situation mit Fluorsulfonatestern ist komplexer und faszinierender. Die Säure selbst wird in anderen industriellen Anwendungen verwendet und ist zur Zeit in Tankermengen erhältlich. Wenn es möglich wäre diese zu nützen und nicht seine Anhydrid, wären die Kosten der Fluorsulfonierung beinahe mit denen der Tosylierung oder Mesylierung identisch. Es ist jedoch keine Methode bisher bekannt, so eine Reaktion durchzuführen. Das Anhydrid selbst ist sehr schwer herzustellen, es ist flüchtig und giftig (in der selben Ordnung wie Phosgen). Es wurde kürzlich zu einem Preis angeboten, der die Fluorsulfonierung mehr als 200 Mal so teuer machen würden, wie die Tosylierung, unabhängig von den damit verbundenen zusätzlichen Gefahren.

[0009] Es ist das Ziel dieser Erfindung ein wirksames und ökonomisches Verfahren zur Herstellung von fluorosulfonischen und perfluoralkansulfonischen Estern aus Hydroxyverbindungen zu bieten.

[0010] Es ist ein weiteres Ziel dieser Erfindung ein Verfahren anzubieten, bei dem solcher Ester aus chiralen Anfangsmaterialien mit einem guten Ertrag hergestellt wird, wobei die Konfiguration umgekehrt und maximale Chiralität des Produkts beibehalten wird.

[0011] Es ist ein weiteres Ziel dieser Erfindung so ein Verfahren anzubieten, die besonders bei Carboxylestern von Milchsäure nützlich ist.

[0012] Andere Ziele und Vorteile der Erfindung werden durch die Beschreibung der Erfindung deutlich.

Zusammenfassung der Erfindung

[0013] Verfahren zur Substitution einer Hydroxyl-

gruppe, gebunden an ein chirales Kohlenstoffatom, das eine Carboxylester-, Carbonyl- oder Cyano-Gruppe als elektronenziehende Gruppe trägt, in eine Hydroxylverbindung mit einer Abgangsgruppe, ausgewählt aus Fluorosulfonat und Perfluoroalkansulfonat, wobei diese Substitution unter Umkehrung der Konfiguration und mit wesentlicher Bewahrung der Chiralität vor sich geht, welches die Schritte aufweist:

- (a) Umwandlung der Hydroxylgruppe in einen O-N,N-Dialkylsulfamatester davon, und
- (b) Umsetzung des O-N,N-Dialkylsulfamatesters, gegebenenfalls in einem geeigneten inerten Lösungsmittel, mit $1 \pm 0,2$ Äquivalenten von entweder Perfluoralkansulfonsäure oder Fluorsulfonsäure.

[0014] Die Substitution erfolgt mit einer Konfigurationsumkehrung und Beibehaltung der Chiralität.

[0015] Der hier verwendete Begriff „Alkyl“ bezieht sich auf eine lineare, verzweigte oder zyklische Alkylgruppe, die über bis zu einschließlich 12 Kohlenstoff-atome verfügt-

[0016] Der Dialkylsulfamatester wird aus der Ausgangshydroxyverbindung in einem der drei folgenden möglichen Verfahren hergestellt:

Verfahren A: Bildung eines O-Chlorsulfonatesters durch Reaktion mit Sulfurylchlorid, gefolgt vom Austausch des Chlors mit einer Dialkylaminogruppe unter geeigneten Bedingungen.

Verfahren B: Bildung eines O-Monoalkylaminosulfonatesters durch Reaktion mit einem Monoalkylaminosulfonylchlorid und einer Base, gefolgt von der N-Alkylierung der Aminogruppe.

Methode C: Direkte Reaktion eines O-Metall Derivates der Hydroxyverbindung mit einem Dialkylsulfamylchlorid.

[0017] Die Reaktion in Schritt (b) oben erfolgt vorzugsweise in einem inerten Lösungsmittel bei zwischen -50°C und $+30^{\circ}\text{C}$. Das einzige Nebenprodukt ist die Dialkylsulfamsäure, die überwiegend aus der Reaktionsmischung ausfällt und einfach durch Filtrierung oder Zentrifugierung o.ä. entfernt werden kann. Weitere Ausführungsarten der Erfindung werden in den beigefügten Ansprüchen angegeben.

Kurze Beschreibung der Zeichnungen

[0018] [Abb. 1](#) – Abriss der allgemeinen SN_2 -Typ Reaktion, die zur Umkehrung der Konfiguration führt.

[0019] [Abb. 2](#) – Abriss der SN_2 -Typ Reaktion, die zur Razemisierung führt.

[0020] [Abb. 3](#) – Verfahren A, B und C zur Vorbereitung von O-N,N-Dialkylsulfamyloxy Derivaten von Milchsäureestern, insbesondere der der N,N-Dimethyl derivative, und beginnend mit dem (S)-Äthyllaktat.

[0021] [Abb. 4](#) – Abriss der Substitution von Dialkylsulfamyloxy Derivaten, entweder durch Trifluormethansulfonsäure oder durch Fluorsulfonsäure, mit Umkehrung der Konfiguration.

Detaillierte Beschreibung der Erfindung

[0022] Der erste Schritt des Verfahrens der aktuellen Erfindung besteht aus der Vorbereitung eines O-N,N-Dialkylsulfamylesters, insbesondere dessen eines Alkylaktats. Vorzugsweise ist dieses Sulfamat ein O-N,N-Dimethylsulfamylester. N,N-Dimethylsulfamylester können in drei alternativen Verfahren hergestellt werden (wie schematisch in [Abb. 3](#) als Verfahren A, B und C dargestellt). Alle drei sind bereits prinzipiell in der Literatur mit Referenzen zu anderen Hydroxylverbindungen, bekannt.

[0023] Das Verfahren A beginnt mit einer Reaktion zwischen einem Alkylaktat und Sulfurylchlorid bei oder unter Zimmertemperatur mit ständiger Entfernung des sich bildenden Wasserstoffchlorids, am besten durch einen langsamen Gasstrom. Dies führt zur Bildung des O-Chlorsulfamats in hoher Ausbeute. Dieses Zwischenprodukt braucht nicht isoliert werden und kann für den nächsten Schritt verwendet werden, nachdem alle überschüssigen Reagenzien in Vacuo vollständig entfernt wurden. Chlorsulfonatester werden in einer Besprechung (E. Buncel, Chem. Revs. 1970, 70, 323) behandelt, nach der ihre Reaktionen mit Nukleophilen meistens unterschiedlich, unvorhersehbar und normalerweise ohne grossen synthetischen Wert sind. Deshalb kann das Produkt mit einem Dialkylamin, wie Dimethylamin, reagieren, entweder: nur durch Chloraustausch mit Dimethylamin (der gewünschten Reaktion) oder eine interne Verdrängung (SN_2) am Kohlenstoff durch Chlor, die eine Chlorverbindung ergibt, oder SN_2 -Verdrängung am Kohlenstoff durch das Dimethylamin, das ein Amin ergibt. Es wurde jetzt festgestellt, und diese Feststellung ist ein wichtiger Teil der Erfindung, dass der erste Weg sehr den anderen beiden vorgezogen wird, wenn die richtigen Reaktionslösungsmittel ausgewählt werden und die Reaktion bei der niedrigst-möglichen Temperatur erfolgt. Deshalb wird der Roh-Chlorsulfonatester nach der Vakuumbehandlung in Dichlormethan aufgelöst, die Lösung auf unter -60°C abgekühlt und es wird unter ständigem Rühren eine Lösung von einem kleinem Überschuss von sowohl Dimethylamin als auch Triäthylamin, oder 2,4 Äquivalenten nur von Dimethylamin in gasförmigem Zustand in einem Lösungsmittel wie Toluol oder Chloroform hinzugefügt. Nach Hinzufügen von Wasser, Trocknung und Destillation erhält man eine gute Ausbeute des O-N,N-Dimethylsulfamatesters des Laktatesters. Außer der Einfachheit birgt dieser Weg auch den Vorteil der geringen Kosten der verwendeten Reagenzien sowie die Tatsache dass, fast der gesamte Ablauf im selben Gefäß erfolgt. Der wichtigste und weitere Aspekt dieses Weges ist, dass praktisch

keine Epimerisation stattfindet.

[0024] Das Verfahren B besteht aus einer Reaktion des Laktatesters mit einem Monoalkylsulfamylchlorid (vorzugsweise eine Monomethylverbindung) in Gegenwart eines tertiärenamins, das sich mit dem freigesetzten HCl verbindet. Diese Reaktion erfolgt reibungslos, da das wirklich reaktive Zwischenprodukt nicht das Chlorid selbst ist, sondern das Sulfonylimin $\text{CH}_3\text{-N=SO}_2$ (gebildet durch Dehydrochlorination durch das vorliegende tertiäre Amin), das hochreaktiv ist und als Nukleophil mit der Hydroxylgruppe des Laktatesters reagiert. Auch hier wird die Epimerisation des Kohlenstoffs auf ein Minimum reduziert. Das Reaktionsprodukt muss nicht gereinigt werden, kann aber weiter durch eine Phasentransferreaktion methyliert werden (siehe W. J. Spillane, A. P. Taheney und M. M. Kearns, J. C. S. Perkin I, 1982, 677). Im Falle des N-Monomethylsulfamatmethylesters kann dieses mit dem günstigen Reagenz Dimethylsulfat und einem Phasentransferkatalysator in einem inerten Lösungsmittel oder Lösungsmittelsystem, in Gegenwart eines basischen Karbonats, wieder ohne Epimerisation. Die Gesamtausbeute dieses Verfahrens gleicht ungefähr der des Verfahrens A. Mit dem N-Monomethylsulfamatäthylester im zweiten Schritt dieses Zweischritt Verfahrens kann die teilweise Transesterifikation der Carboxylestergruppe ein komplizierender Faktor sein. Dies kann aber völlig durch vernünftige Wahl des Lösungsmittels und des Phasentransferkatalysators vermieden werden (siehe T. J. Mason et al, Syn. Comm. 1990, 20, 3411 für einen ähnlichen Fall).

[0025] Verfahren C erscheint das kürzeste Verfahren: Direkte Reaktion des Esters der Milchsäure mit einem Dialkylsulfamylchlorid, vorzugsweise Dimethylsulfamylchlorid, in Gegenwart einer Base. Da jedoch Dimethylsulfamylchlorid verhältnismässig unreaktiv ist, muss diese Reaktion mit einem Metallalkoholat des Laktatesters erfolgen, das z. B. durch die Umsetzung mit Natriumhydrid gebildet wird. Dies führt jedoch zu teilweiser Razemisierung des chiralen Kohlenstoffs (siehe K. Takai und C. H. Heathcock, J. Org. Chem. 1985, 50, 3247). Eine Modifizierung dieser Sequenz: langsames Hinzufügen des Natriumhydrids in eine Mischung aus Laktatester und dem Dimethylsulfamylchlorids bei niedriger Temperatur, führt zu einem Produkt, das bestenfalls 60 % optisch rein ist. Dagegen ist die Gesamtausbeute höher als bei den beiden vorherigen Verfahren.

[0026] Schritt (b) in dem Verfahren der Erfindung besteht aus der Umwandlung von O-N,N-Dialkylsulfamateestern, insbesondere dessen der Alkylaktate, in O-Trifluormethansulfonyloxy- oder O-Fluorsulfonyloxyestern. Wie bereits oben erwähnt, erfolgt dies durch die Reaktion des genannten Dialkylsulfamatesters, vorzugsweise in einem Lösungsmittel, mit $1 \pm 0,2$ Äquivalent von entweder Trifluormethansulfon-

säure oder Fluorsulfonsäure.

[0027] Prinzipiell kann jedes Lösungsmittel, das nicht selbst mit der verwendeten Sulfonsäure reagiert, in Schritt (b) verwendet werden, so zum Beispiel gesättigte Kohlenwasserstoffe und gesättigte Halogenkohlenwasserstoffe. Chlorierte Kohlenwasserstoffe werden besonders bevorzugt. Kohlenstoff-tetrachlorid und Trichloräthylen sind bevorzugte Lösungsmittel (wobei das Letztere umweltfreundlicher ist), da sowohl beide Sulfonsäuren als auch das Nebenprodukt Dimethylaminosulfonsäure in diesen Lösungsmitteln unlöslich sind, während sowohl der Ausgangsstoff als auch das Produkt frei löslich sind. Die Reaktion, die unter starkem Rühren oder Schütteln zwischen 0°C und Zimmertemperatur durchgeführt wird, läuft unter Interaktion zwischen zwei Phasen ab. Am Anfang sind dies zwei flüssige Phasen, aber im Lauf der Reaktion wird eine Suspension kristalliner Dimethylsulfamsäure in dem Produkt und Lösungsmittel gebildet. Am Ende der Reaktion kann das Nebenprodukt Sulfamsäure, in praktisch theoretischer Ausbeute erhalten, einfach abfiltriert und wieder verwendet werden.

[0028] In der aktuellen Erfindung bevorzugte Hydroxyverbindungen sind Ester von natürlich vorkommenden α -Hydroxycarboxylsäuren, wie Milchsäure, Hydroxybernsteinsäure und Mandelsäure. Eine spezielle Bezugsname bei der Beschreibung der Erfindung erfolgt auf Ester der Milchsäure, dies soll aber nicht als Einschränkung zu verstehen sein.

[0029] Experimentelle Versuche deuten darauf hin, dass: (a) die Reaktion mit der Sulfonsäure dem normalen SN_2 -Typ entspricht, (b) die Abgangsgruppe das intern stabilisierte Zwitterion $R_2HN^+-SO_3^-$ ist, und (c) dies das erste bekannte Vorkommen darstellt, bei dem aus starken Säuren, wie Trifluormethansulfon- oder Fluorsulfonsäure abgeleitete Anionen, sich als Nukleophile verhalten, und dass das oben erwähnte Zwitterion die beste bisher entdeckte Abgangsgruppe darstellt. Für (a) ist dies durch die Tatsache erkenntlich, dass die Umkehrung während der Reaktion erfolgt. Bezüglich (b) ist es Tatsache, dass die gewünschte Reaktion nicht erfolgt, wenn eine oder beide R-Gruppe im Stickstoffatom aromatisch sind, wobei wohlbekannt ist, dass im solchem Fall ein Stickstoffatom weniger basisch ist als im Falle eines Alkylsubstituenten und weniger geneigt ist ein Proton aus dem SO_3H der Sulfonsäuregruppe aufzunehmen. Deshalb ist das so erlangte Zwitterion intern weniger stabil.

[0030] Es sollte erwähnt werden, dass Can. J. Chem. 1981, 59, 362–372 die Herstellung von Fluorsulfonat- und Triflateestern über N-Alkylierung der Dialkylsulfamate mit den Methylestern dieser Sulfonsäuren beschreibt, aber in diesem Fall abgeleitet von unbehinderten Primäralkoholen und deshalb ohne

stereochemische Bedeutung.

[0031] Eine andere Sequenz, die zeigt, dass die aktuelle Erfindung prinzipiell allgemein anwendbar ist, ist die Anwendung auf Dimethyl (S)-Malat. Die Ablösung der Dimethylsulfamatgruppe in deren Zwischenprodukt mit Fluorsulfonsäure wurde als normal ablaufend und mit Umkehrung festgestellt, wie bei den Laktatestern.

[0032] In den folgenden Beispielen wurden optische Rotationen in der Substanz gemessen, ausser wenn ein Lösungsmittel erwähnt wird. Die Wellenlänge war 589 nm. In den meisten Fällen erfolgte eine Dichtekorrektur. Gemeint sind spezifische Rotationen, wenn in eckigen Klammern $[\alpha]$: IR-Spektren werden in cm^{-1} für Flüssigkeitsfilme angegeben, außer wenn anders angegeben und NMR-Spektren erfolgten in $CDCl_3$ und Spitzen werden als PPM Downfield vom TMS angegeben. Verwendete kommerzielle Laktate verfügten über die folgende spezifische Rotation: (S)-Äthyllaktat: $[\alpha]^{20} -11.12^\circ$; (S)-Methylaktat: $[\alpha]^{20} -8.29^\circ$; (R)-Methylaktat $[\alpha]^{23} +8.35^\circ$.

Beispiel 1. Verfahren A: Bildung von Methyl (R)-2-O-N,N-Dimethylsulfamyoxylpropanoat.

[0033] (R)-Methylaktat (104 g, 1,00 ml) wurde tropfenweise während 30 min. bei ständigem Rühren bei $-5^\circ C$ bis $0^\circ C$ zu einer Mischung von Sulfurylchlorid (129 ml) und Dichlormethan (130 ml) im langsamen Strom von trockenem Stickstoff hinzugefügt. Die Mischung wurde während 8 Stunden auf $20^\circ C$ erwärmt (Stickstoffströmung wurde fortgesetzt). Danach wurden alle flüchtigen Anteile bei einer Temperatur von $30^\circ C$ im Vakuum bis konstantem Gewicht entfernt, zuerst bei 25 Torr (mmHg) und dann bei 0,1 Torr (mmHg), so dass ein farb- und geruchloses Roh-Chlorsulfamat (164 g, 81 %) verblieb. Ein Teil wurde bei 0,05 mmHg destilliert und zeigte ein NMR von: 1.71 (d, 3H), 3.83 (s, 3H, 5.25 (q, 1H)).

[0034] Von diesem wurde 36,0 g (0,178 m) mit trockenem Dichlormethan (80 ml) vermischt. Eine Lösung von Dimethylamin in t-Butyl methyl äther (2,7 molar, 76 ml, 0,205 m) wurde mit Triäthylamin (28,4 mL, 0,205 m) und 4-Dimethylaminopyridin (0,5 g) vermischt und tröpfchenweise unter Rühren während einer Stunde hinzugefügt, wobei die interne Temperatur unter $-60^\circ C$ gehalten wurde. Das Rühren wurde über Nacht fortgesetzt und die Temperatur auf $20^\circ C$ erhöht. Es wurde Wasser hinzugefügt, um die Feststoffe aufzulösen. Die organische Schicht wurde getrennt, getrocknet und die Lösungsmittel entfernt. Die Destillation (Kolben-zu-Kolben) des Rückstands ergab das N,N-Dimethylsulfamat Siedepunkt $80-82^\circ C/0,08$ mmHg, Ertrag 24,47 g (65,2%), $\alpha^{21} +38,6^\circ$, geeignet für weitere Reaktion, NMR 1,56 (3H, d), 2,81 (3H, d), 3,76 (3H, s) und 4,82–4,96 (m, 2H); IR 3328, 1760,5, 1357, 1184, 1089, 865. Refraktio-

nierung ergab mit geringem Verlust ein Material, das $[\alpha]^{21} +33,55^\circ$ aufweist. Der Gesamtertrag, ausgehend vom (R)-Laktat, betrug 50–52%.

Beispiel 2. Verfahren B: Bildung von (S)-Äthyl-2-O-N,N-Dimethylsulfamyloxypropanoat

(a) Einem Gemisch von (S)-Äthyllaktat (43,36 mL, 0,38 m) und Triäthylamin (55,75 mL, 0,40 m) in trockenem Dichlormethan (250 mL) wurde unter Rühren N-Methylsulfamylchlorid (siehe Hinweis) (45,65 g, 0,352 m) bei einer Temperatur von unter -40°C über einen Zeitraum von 30 Minuten hinzugegeben. Das Rühren wurde fortgesetzt, während das Gemisch während 8 Stunden Zimmertemperatur erreichte. Wasser und verdünntes HCl wurden unter Rühren beigemischt und die organische Schicht wurde abgetrennt. Trocknen und Entfernung des Lösungsmittels bei 80°C unter 0,5 mmHg ergab rohes N-Methylsulfamat (73,28 g, 98% der theoretischen Menge), das ohne teilweise Zersetzung im Vakuum nicht destilliert werden konnte. Dieses Material (57,17 g, ca. 0,271 m) wurde in trockenem Aceton (200 mL) und Dimethylsulfat (41 mL, ca. 30 % Überschuss) gelöst und dann trockenes Kaliumkarbonat (42,78 g, ca. 15 % Überschuss) hinzugefügt, gefolgt durch das Hinzufügen von 18-Crown-6 (200 mg, ca. 0,3%/Mol). Die gesamte Mischung wurde gerührt. Nach ca. 0,5 Stunden stieg die interne Temperatur langsam von 25°C auf 33°C an und verblieb für drei Stunden bei dieser Temperatur, bevor sie auf Zimmertemperatur absank. Es bildete sich eine dicke Suspension, die bei Zimmertemperatur über Nacht gerührt wurde. Das Aceton wurde unter Vakuum entfernt, Wasser wurde hinzugefügt, um die organischen Salze zu lösen und das Produkt wurde mit Hilfe von CHCl_3 isoliert. Trocknung und Entfernung des Lösungsmittels ergab das Produkt, Siedepunkt $75\text{--}80^\circ\text{C}/0,05$ Torr (mmHg), Ertrag 24,78 g (43,4 % insgesamt vom Äthyllaktat), NMR 1,28 (t, 3H), 1,55 (d, 3H), 2,85 (s, 6H), 4,21 (q, 2H) und 4,91 (q, 1H) (d. h. keine Anzeichen von Transesterifizierung); IR: 1760,5, 1377, 1185, 948, 794; $[\alpha]^{23} -27,78^\circ$.

[0035] Hinweis: Sowohl das im nächsten Beispiel erwähnte N-Methylsulfamylchlorid als auch das N,N-Dimethylsulfamylchlorid wurden mit einem Ertrag von 95 % hergestellt. Dies erfolgte nach G. Weiss und G. Schulze, Liebigs Ann. Chem. 1969, 729, 40, durch die Erhitzung unter Rücklaufkühlung des entsprechenden Aminohydrochlorides (1 g mol.) Sulfurylchlorid (2,1 g mol) und Acetonitril (200 mL) nach Hinzufügen einer katalytischen Menge (1 mL) von Titan-tetrachlorid unter Verwendung eines thermostatisch gesteuerten Wasserbads und eines vom Kühler herausführenden Gas auffangs, für das 1,5-fache des für die vollständige Auflösung notwendigen Zeitraums. Im Falle der N-Methylverbindung dauerte

dies länger als 72 Stunden, wobei bei dem N,N-Dimethylchlorid (das Letztere ist kommerziell erhältlich) weniger als 8 Stunden genühten. Das Produkt wurde dann nach dem Entfernen des Lösungsmittels mit einem Kolben-zu-Kolben Verfahren bei weniger als 0,5 mmHg destilliert (eisgekühlte Vorlagen)(Hitzebad oder Ofen unter 130°C).

Beispiel 3. Verfahren C: Bildung des Äthyl-(S)-2-O-N,N-Dimethylsulfamyloxypropanoats

[0036] Zu einer Mischung aus (S)-Äthyllaktat (63,5 g, 0,54 m) und N,N-Dimethylsulfamylchlorid (77,5 g, 0,54 m) in trockenem t-Butylmethyläther (300 mL) wurde Natriumhydrid (siehe Hinweis) (11,1 g, 0,4625 m) unter Stickstoff über 6 Stunden unter mechanischer Rührung mit Hilfe eines rotierenden Pulverspenders der an einen Elektromotor angeschlossen war (3–5 Umdrehungen/Sekunde), zugesetzt, wobei die Mischung bei -10°C – -15°C (Eis/Salz) gehalten wurde. Danach wurde die Mischung langsam (über 10 Stunden) auf Zimmertemperatur (18°C) gebracht. Wasser wurde hinzugefügt, die organische Schicht abgetrennt und die wässrige Schicht mit Dichlormethan extrahiert, die organischen Schichten getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde bei 0,1–0,05 mmHg fraktioniert, wobei zuerst ein Vorlauf bei bis zu 50°C erhalten wurde, der wiedergewonnenes Äthyllaktat und Dimethylsulfamylchlorid in einem 3:2 Molarverhältnis (nach NMR) enthielt, davon 0,8 m des Letzteren. Die Hauptfraktion, destilliert bei $80\text{--}82^\circ\text{C}/0,05$ Torr (mmHg) ergab 71,19 g (68,4 % berechnet auf Natriumhydrid und 70,0 % auf nicht wiedergewonnenes Dimethylsulfamylchlorid. Sie zeigte $[\alpha]^{12} -16,72^\circ$; die optische Reinheit (e.e.) im Vergleich zu dem im Verfahren B hergestellten Materials war 60,2%. Hinweis: Das Natriumhydrid muss kohlenwasserstoffgespült, frei von Öl und unter Vakuum getrocknet sein. Dies erfolgt am Besten in einem Sinterglasfilter der an dem Pulverdispenser durch Ballon- oder Gooch-Röhren befestigt wird.

Beispiel 4. Äthyl (R)-2-Trifluoromethansulfonyloxypropanoat

[0037] Der im Beispiel 2 hergestellten Sulfamyloxy-Verbindung (16,81 g, 74,71 mmol) in trockenem CCl_4 (40 mL) wurde bei 0°C und unter starker Rührung, die für 8 Stunden bei Zimmertemperatur fortgesetzt wurde, Trifluormethansulfonsäure (10,88 g, 72 mmol) zugesetzt. Die gebildete N,N-Dimethylamino-sulfonsäure wurde abgefiltert und mit CCl_4 gespült. Das Filtrat wurde mit kaltem 0,5 M NaHCO_3 geschüttelt, getrocknet und das Lösungsmittel bei Zimmertemperatur unter 23 Torr (mmHg) entfernt. Der Rückstand wurde fraktioniert (Teflonsäule) und ergab 12,94 g (71,5 % Ausbeute) des Trifluormethansulfonesters, Siedepunkt $32\text{--}34^\circ\text{C}/0,07$ Torr (mmHg), NMR 1,31 (t, 3H), 1,67 (d, 3H), 4,28 (q, 2H); IR 1767,

1428, 1217, 1153, 961, 622; $[\alpha]^{21}_D$: +43,7°. N. H. Paulsen, P. Himpkamp, and T. Peters, Liebigs Ann. Chem. 1986, 664, für mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid – Pyridine hergestellten (S)-Enantiomer, berichten einen Siedepunkt 40,5°C/0,9 Torr (mmHg), $[\alpha]_D$: –40°; und eine kommerzielle Quelle gibt an $[\alpha]_D$ –44° ± 2 für den (S) Enantiomer. Sehr ähnliche Ergebnisse wurden mit Trichloräthylen als Lösungsmittel erzielt.

Beispiel 5- Äthyl (R)-2-Fluorsulfonyloxypropanoat.

[0038] Zu der im Beispiel 2 hergestellten Sulfamyloxy-Verbindung in trockenem CCl_4 (35 mL) wurde bei 0°C Fluorsulfonsäure (6,1 g, 61 mmol) zugegeben, wonach die gesamte Mischung bei Zimmertemperatur für 7 Stunden stark gerührt wurde (sehr ähnliche Ergebnisse wurden bei der Verwendung von Trichloräthylen als Lösungsmittel anstelle von CCl_4 erzielt). Die Aufarbeitung wie in Beispiel 4 und Destillierung (Siedepunkt 34–36°C/0,1 Torr (mmHg)) ergaben das Produkt, 9,23 g (82 %), NMR 1,31 (t, 3H), 1,56 (d, 3H), 4,25 (t, 2H) und 5,19 (q, 1H), ^{19}F NMR: Singlet bei 98,96 PPM, IR 1760,5, 1447, 1224, 980, 839; $[\alpha]^{16}_D$: +44,34°, ohne hohe Auflösungsspitze $[\text{M}^+]$.

Inversionsexperimente

Beispiel 6: Äthyl (S)-2-Acetyloxypropanoat aus dem (R)-Triflat.

[0039] Dem oben erwähnten (R)-Triflat (6,73 g, 26,9 mmol) in Acetonitril (15 mL) wurde Kaliumacetat (3,43 g, 30 % Überschuss) unter Rühren hinzugefügt. Die stark exotherme Reaktion wurde mit Wasserkühlung gesteuert. Die gesamte Mischung wurde bei 25–30°C für 3 Stunden gerührt, das Lösungsmittel bei 21 Torr (mmHg) bei Zimmertemperatur entfernt, es wurde Wasser hinzugefügt und das Produkt mit Äther isoliert. Fraktionierung ergab eine Ausbeute von 3,69 g, Siedepunkt 83–85°C/23 Torr (mmHg), $[\alpha]^{22}_D$ –44,78°.

Beispiel 7. Äthyl (S)-2-Acetyloxypropanoat aus dem (R)-Fluorsulfonat

[0040] Zu dem oben genannten Fluorsulfonat (5,04 g, 25,2 mmol) in Acetonitril (13 mL) wird Kaliumacetat (3,21 g, 30 % Überschuss) unter Wasserkühlung hinzugefügt. Die Reaktion wurde dann wie in Beispiel 6 fortgeführt. Fraktionierung ergab bei, Siedepunkt 83–85°C/23 Torr (mmHg), eine Ausbeute von 3,15 g, $[\alpha]^{21}_D$ –45,7°.

Schlussfolgerung aus den Inversionsexperimenten.

[0041] Authentisches (S)-Äthyl 2-acetyloxypropanoat wurde aus (S)-Äthyllaktat nach bekanntem Verfahren hergestellt (1,5 Äquivalente Essigsäureanhydrid. 3 Äquivalente Pyridin, 90–100°/30 min., normale Verarbeitung). Nach der Destillierung wies das Produkt

$[\alpha]^{21}_D$ –50,61° auf. Daraus ergibt sich, dass bei dem Verfahren über Sulfamatester, wie in zwei Schritten (Methode B) hergestellt, das e.e. insgesamt 88,5 % betrug, wenn Triflat verwendet wurde und 90,3 %, wenn Fluorsulfonat verwendet wurde (beide Fälle in drei Stufen, zwei davon Inversionen).

Beispiel 8. Methyl (S)-O-N,N-Dimethylsulfamyloxypropanoat.

[0042] Diese Verbindung wurde aus (S)-Methyllaktat über das zwei Schritte-Verfahren (B), wie oben beschrieben, hergestellt, wobei das selbe molare Verhältnis der Reagentien verwendet wurde. Das Zwischenprodukt, N-Monomethylsulfamat, konnte bei 128–130°C/0,5 Torr (mmHg) destilliert werden, NMR 1,56 (3H, d), 2,81 (3H, d), 3,76 (3H, s) und 4.82–4.96 (m, 2H); IR 3328, 1760,5, 1357, 1184, 1089, 865; $[\alpha]^{21}_D$: –56,46°. Das Dimethylsulfamat wies $[\alpha]^{21}_D$ –33,50° auf.

Beispiel 9. Methyl (R)-2-Fluorsulfonyloxypropanoat.

[0043] Diese Verbindung wurde aus dem vorhergehenden Dimethylsulfamat durch Reaktion mit Fluorsulfonsäure in CCl_4 hergestellt, genau, wie für das (S)-Äthyl dimethylsulfamat in Beispiel 5 beschrieben. Es wurden sehr ähnliche Ergebnisse mit Trichloräthylen als Lösungsmittel erzielt. Das Produkt hatte Siedepunkt von 35–3 °C/0,08 Torr (mmHg); NMR 1,70 (d, 3H), 3,83 (s, 3H), 5,22 (q, 1H), ^{19}F NMR: Singlet bei 57,19 PPM.; IR 1773, 1447, 1236, 986 sowie eine sehr kleine M. S. Spitze (M^+): 186,0043 (Berechnung für $\text{C}_4\text{H}_7\text{FO}_5\text{S}$: 186,0048) und $[\alpha]^{18}_D$ +41,23° auf.

Beispiel 10: Methyl (S)-Fluorsulfonyloxypropanoat.

[0044] Diese Verbindung wurde aus dem Produkt in Beispiel 1, genauso wie in Beispiel 9 für ihren (R)-Enantiomer, hergestellt. Es wies $[\alpha]^{21}_D$ +44,35° auf.

Beispiel 11. Methyl (R)-2-(4-Chlor-2-Methylphenoxy)-Propanoat, „Mecoprop Methyl“, und Mecoprop (R-2-(4-Chlor-2-Methylphenoxy)propansäure).

(a) 4-Chlor-2-methylphenol (8,56 g, 60 mmol) wurde in 3,167 M wässrigem KOH (18,95 mL, theoretische Menge) gelöst und die Lösung bei 80°C/25 Torr (mmHg) zu einem dickflüssigen Sirup verdampft. Diesem wurde Diäthylenglykoldimethyläther (12 mL) zugesetzt und die Lösung nochmals bei ca. 95°C/25 Torr (mmHg) auf ein Volumen von ca. 11 mL verdampft. Der verbleibende Sirup wurde mit Acetonitril (5 mL) verdünnt und der Lösung wurde bei –20°C unter Rühren eine Lösung aus dem in Beispiel 10 hergestellten (S)-Fluorsulfonat (9,3 g, 50 mmol) mit Acetonitril (15 mL) zugesetzt. Nach weiterem Rühren bei Zimmertemperatur über Nacht, wurde Wasser hinzugefügt und das Produkt mit Dichlormethan

isoliert. Fraktionierung ergab 9,22 g (80,6 %) des Produkts, Siedepunkt 77–79°C/0,02 Torr (mmHg), NMR 1,60 (d, 3H), 2,23 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 4,68 (1, 1H), 6,56 (d, 1H) und 7,02–7,28 (m, 2H); IR 1761, 1496, 1250, 1149, 815; α^{18} +26,88°.

(b) Der oben erwähnte Ester (2,33 g) in Dioxan (25 mL), Wasser (10 mL) und konz. HCl (1,5 mL) wurde unter Rückfluss über 24 Stunden erhitzt, wonach die Lösung bei 80–90°C/25 mm eingedampft wurde. Der Reststoff in Äther wurde in saurehaltige (NaHCO₃) (1,93 g) und neutrale (0,17 g) Bestandteile getrennt. Der erste wurde zwei Mal aus Hexan kristallisiert, dies ergab die Säure (1,76 g), Schmelzpunkt 92,5–93°C, $[\alpha]^{21}$ (Aceton, c1) +26,29°. M. Matell, Arkiv Kemi 1952, 4, 325 berichtet einen Schmelzpunkt von 95–96° und $[\alpha]^{19}$ +29,3° (Aceton) für die durch optische Trennung erhaltene (R)-Säure. Das Gesamt-e.e. beträgt demnach 90 %.

Beispiel 12. „Butyl-Mecoprop“.

(a) (R)-n-Butyllaktat

[0045] Eine Mischung aus (R)-Methyllaktat (52 g), n-Butanol (65 mL, 1,4 Äquiv.), Methylcyclohexan (150 mL) und Amberlyst 15 (5 g) wurde über eine Widmer-Säule während 10 Stunden fraktioniert, um zuerst das Methanol-/Methylcyclohexanazeotrop und dann das n-Butanol-/Methylcyclohexanazeotrop (zuletzt bei 93°) herauszudestillieren. Die Mischung wurde durch eine kurze Florisilsäule filtriert und das Produkt, nach dem Verdampfen der verbleibenden Lösungsmittel, fraktioniert, Siedepunkt 86–90°C/22 Torr (mmHg), Ertrag 56,8 g (81,5 %), $[\alpha]^{18}$: +13,4°. Eine kommerzielle Quelle für den (S)-Enantiomer gibt an $[\alpha]^{20}$: –12°.

(b) (R)-n-Butyl 2-O-N,N-Dimethylsulfamyloxyprop-anoat

[0046] Die oben genannte Verbindung wurde mit Sulfurylchlorid und Dichlormethan genauso (die selbe Molarmenge), wie in Beispiel 1 für den Methylester beschrieben, behandelt und das vakuumgetrocknete Rohprodukt in Dichlormethan bei unter –60°C mit der 1,2-fachen Molarmenge von je Dimethylamin und von Triäthylamin in Toluol (4,1 M in Dimethylamin) behandelt. Fraktionierung (105–110°C/0,1 Torr (mmHg)) ergab das Dimethylsulfamat in 56,75% Gesamtertrag, NMR 0,90 (t, 3H), 1,30–1,70 (m, 7H), 2,87 (s, 6H), 4,15 (t, 2H), 4,93 (q, 1H); IR 1761, 1372, 1183, 950, 573; α^{20} +28,22°.

(c) (S)-n-Butyl-2-Fluorsulfonyloxypropanoat.

[0047] Das vorhergehende Dimethylsulfamat wurde mit Fluorsulfonsäure in CCl₄ genauso, wie in den vorherigen Beispielen, behandelt, außer dass die Reaktion träger abzulaufen schien. Es wurden sehr ähnli-

che Ergebnisse mit Trichloräthylen als Lösungsmittel erzielt. Nach Rühren (über 10 Stunden) bei 21°C, Filtrierung und normale Verarbeitung wurde das Fluorsulfonat in 77,5 % Ausbeute erhalten, Siedepunkt 48–50°C/0,1 Torr (mmHg), NMR 0,91 (t, 3H), 1,36 (m, 2H), 1–60–1,67 (m, 4H), 1,685 (d, 3H), 4,21 (t, 2H), 5,20 (q, 1H), ¹⁹F NMR: Singlet bei 0,00 PPM; IR 1767,5, 1450, 975,7, 580; $[\alpha]^{20}$: –38,98°

(d) (R)-n-Butyl 2-(4Chlor-2-Methylphenoxy)-Prop-anoat.

[0048] Eine Lösung des Kalium 4-Chlor-2-Methylphenoxides, aus 5,92 g des Phenols, wurde, wie in Beispiel 11 beschrieben, vorbereitet, dieses Mal jedoch in Dimethylformamid statt Diglym. Die Lösung wurde mit Acetonitril verdünnt und bei –20°C mit Rühren zu 7,98 g des vorher erwähnten Fluorsulfonats in ca. 10 mL Acetonitril zugegeben. Die normale Verarbeitung und Destillierung (100–105°C/0,05 Torr (mmHg)) ergab 8,02 g (71,4 %) des Produkts, NMR 0,87 (t, 3H), 1,10–1,49 (m, 4H), 1,58 (d, 3H), 2,22 (s, 3H), 4,12 (t, 2H), 4,80 (q, 1H), 6,60 (q, 1H), 7,05 (m, 2H); IR 1761, 1495, 1189, 813, 664; $[\alpha]^{20}$: +14,57°.

Beispiel 13: (R)-Dimethyl 2-Fluorsulfonyloxybutan-1,4-dioat

[0049] (S)-2-Hydroxybutan-1,4-dioische Säure ((S)-Hydroxybernsteinsäure) wurde in ihr Dimethylester nach dem Verfahren von R. O. Clinton und S. C. Laskovsky (J. Amer. Chem. Soc. 1948, 70, 3135) umgewandelt. Auch unter diesem milden Verfahren konnte die Bildung des Ausschussprodukts Dimethylfumarat nicht vermieden werden. Dieses wurde von dem Diester durch Erhitzen des letzteren bei 0,1 Torr (mmHg) unter einem Fingerkondensator getrennt, so dass das hochkristalline Nebenprodukt aussublimiert wurde, gefolgt von der Destillierung des gewünschten Produkts.

[0050] Der Diester (38,94 g, 0,24 m) wurde mit Dichlormethan (240 mL) vermischt und Triäthylamin (34,5 mL, 0,26 m) hinzugefügt. Die Lösung wurde auf unter –40°C gekühlt und unter Rühren Methylsulfamylchlorid (33,8 g, 0,26 m) bei dieser Temperatur hinzugegeben. Danach wurde die Lösung über Nacht bis sie Zimmertemperatur erreichte, gerührt, Wasser wurde hinzugefügt, die organische Schicht mit verdünntem NaHCO₃ ausgespült, getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Dies hinterliess den Roh-N-Methylsulfamatester (53 g, 87,5 %), der kristallisierte. Dieses Produkt (52,8 g) wurde in Diäthyläther (120 mL) und Iodomethan (38 mL) gelöst. Frisch hergestelltes und vakuumgetrocknetes Silberoxid (58 g, 0,25 mL) wurde mit Rühren und Kühlung hinzugeführt, wobei die interne Temperatur bei 25–30°C gehalten wurde. Zuerst bildete sich eine zähflüssige untere Schicht, gefolgt von einer Suspension brauner Festkörper. Die Suspension wurde un-

ter Rückfluss 1 Stunde erhitzt, gefiltert und das Filtrat konzentriert und erneut in CCl_4 gelöst, wobei mehr Dimethylfumarat abgetrennt wurde. Das Filtrat wurde unter Vakuum konzentriert und der Rückstand in einem Kugelrohr (Ofentemperatur 80–90°C) bei 0,1 Torr (mmHg) für 2 Stunden gehalten, um weiteres Ausschussprodukts zu sublimieren, so dass 24,7 g des Roh-N,N-Dimethylsulfamatesters verblieben, der sich bei Versuch der Destillation teilweise zersetzte. Es gelang jedoch bei der Vakuumdestillation die Erhaltung einer kleinen Probe, die schätzungsweise 14,6 g nutzbaren Materials enthielt.

[0051] Der N,N-Dimethylsulfamatester wurde in CCl_4 (40 mL) aufgelöst, die Lösung auf 0°C abgekühlt und unter Rühren Fluorsulfonsäure (5,7 g) hinzugegeben. Die gesamte Mischung wurde bei Zimmertemperatur über 2 Tage gerührt, die CCl_4 Lösung vom Niederschlag abgegossen und mit eiskaltem verdünnten NaHCO_3 gespült. Konzentration in Vakuum und Destillierung des Rückstands ergab 3,2 g des (R)-Fluorsulfonyloxydiesters, Siedepunkt 70–85°C/0,1 Torr (mmHg), $\alpha_D^{20} +28,94^\circ$, NMR 3,04 (d, 2H), 3,74 (s, 3H) 3,85 (s, 3H), 5,51 (t, 1H) ^{19}F NMR: 7,66 (s) PPM.; IR 1749, 1446, 1038, 972, 841. Die Reaktion von dieses mit einem Überschuss von O-Benzylhydroxylamin traf genau, wie von R. W. Feenstra und seinen Mitarbeitern (Tetrahedron Lett. 1987, 28, 1215) für das entsprechende (S)-Triflat beschrieben ein und ergab S-Dimethyl 2-Benzoyloxyaminobutan-1,4-dioat, das nicht destilliert werden konnte, aber das nach der Chromatographie und dem Trocknen bei 40–50 °C/0,1 Torr (mmHg) NMR 2,56–2,66 (Octet, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 4,00 (m, 1H), 4,67 (s, 2H) 6,18 (m, 1H), 7,30 (s, 5H) aufwies – dies genau wie berichteten Daten für den (R)-Enantiomer (R. W. Feenstra und co-workers, Tetrahedron Lett. 1987, 28, 1215) zeigte.

Beispiel 14: (R)-Äthyl-2-Fluorosulfonyloxy-4-phenylbutanoat

[0052] (S)-2-Hydroxy-4-Phenylbutansäure (F. Nerdel and H. Rachel, Chem. Ber. 1956, 89, 671) wurde auf die normale Art und Weise mit Hilfe von Äthanol und einer kleinen Menge Schwefelsäure wie für den (R)-Enantiomer (M. R. Attwood, C. H. Hassall, A. Krohn, G. Lawton, R. Radshaw, J. C. S. Perkin 1,1986,1011), durch Durchleiten des rückgeführten Äthanol über ein Bett aus Molekularsieben esterifiziert. Der daraus resultierende Äthylester zeigte einen Siedepunkt von 95–97°C/0,03 Torr (mmHg) und wies $[\alpha]_D^{25} +8,75^\circ$ (e. e. 88%) auf. Dies (9,86 g, 47,4 mmol) und Methylsulfamylchlorid (5,0 mL, 60 mmol) wurden in Dichlormethan (25 mL) gelöst. Unter Rühren bei –40° bis –45°C wurde Triäthylamin (6,23 mL, 1,3 Äquiv.) in Dichlormethan (25 mL) über 0,5 Stunden hinzugefügt. Die Mischung wurde über Nacht auf Zimmertemperatur gebracht. Unter Rühren wurde Wasser (4 mL) hinzugefügt, um das überschüssige

Methylsulfamylchlorid zu zerstören, die organische Schicht wurde mit verdünntem HCl und Wasser ausgespült, getrocknet und letztendlich das Lösungsmittel in Vakuum entfernt, so dass ein Rohprodukt (17,3 g) verblieb. Das TLC von diesem (1:5 Äthylacetat-Cyclohexan, SiO_2 Platte) wies keinen Anfangsester, einen Hauptprodukt und auch ein weniger polares Nebenprodukt auf (alle UV-Licht sichtbar). Das Letztere konnte fast vollständig durch Schütteln mit kochendem Hexan (30 mL), Kühlung und Abgießen der Hexanschicht entfernt werden. Dieses wurde zwei Mal wiederholt, so dass nach der Trocknung im Hochvakuum ein Roh-(S)-Äthyl 2-Methylsulfamyloxy-4-phenylbutanoat (12,7 g, 40 mmol) IR 330, 1748, 1180 cm^{-1} verblieb. Zu diesem wurde in Aceton (25 mL) trockenes Kaliumcarbonat (7,19 g, 1,3 entsprechend) Dimethylsulfat (6,1 mL, 1,6 entsprechend) und Tetraäthylammoniumbromid (0,16 mL) bei 25°C zugesetzt und für 15 Stunden gerührt, wobei der Reaktionsverlauf durch TLC überwacht wurde. Zu Beginn gab es einem leichten Temperaturanstieg (4°C), der dann nachließ. Überschüssiges Dimethylsulfat wurde dann durch Hinzufügen von Triäthylamin (4 mL) bei Kühlung unter 20 °C zerstört. Das Aceton wurde in Vakuum entfernt und das Produkt mit Diäthyläther (2 Extraktionen) isoliert. Die getrockneten Extrakte wurden durch eine kurze Florisilsäule (10 g) geleitet und letztendlich das Lösungsmittel in Hochvakuum entfernt, so dass ein Roh-(S)-Äthyl 2-N,N-Dimethylsulfamyloxy-4-phenylbutanoat (9,47 g, 30,06 mmol), hinterblieb das praktisch nach TLC rein war (etwas weniger polar als das Ausgangsmaterial). Das Material aus einem anderen Durchlauf konnte in kleinen Mengen (leichte Zersetzung) bei ca. 155–160°C/0,03 Torr (mmHg) destilliert werden und zeigte NMR 7,18–7,3 (5H, m, arom), 4,22 (1H, m), 2,90 (6H, s, N-Me), 2,7–2,8 (4H, m), 2,2 (2H, m) und 1,25 (3H, t, Me) PPM; IR 1761, 1376, 1174 und 752 cm^{-1} .

[0053] Dieses Produkt wurde in trockenem 1,2-Dichloräthan (32 mL) gelöst, die Lösung auf unter +10 °C abgekühlt und Fluorsulfonsäure (3,15 g, 1,05 entsprechend) wurde unter Rühren hinzugefügt. Die dunkle Mischung wurde für 48 Stunden bei Zimmertemperatur belassen, während dieses Zeitraums bildeten sich Kristalle. Die Reaktion wurde durch TLC verfolgt, die ein graduelles Verschwinden des Ausgangsmaterials zeigte. Das Produkt wurde als negativer (weißer) Punkt angezeigt, der nur nach 6–12 Stunden in einer Jodkammer sichtbar wurde. Nach dem Hinzufügen von weiteren 0,43 g der Fluorsulfonsäure, war das Ausgangsmaterial nach weiteren 10 Stunden konsumiert. Die Flüssigkeit wurde von der kristallinen Dimethylsulfamsäure abgegossen und die Letztere mit einer kleinen Menge Dichlormethan gespült. Die kombinierte Flüssigkeit wurde zwei Mal mit einer eiskalten 0,5 N Natriumbikarbonatlösung und dann mit Wasser gespült, getrocknet und durch mit mehr CH_2Cl_2 eluiertem Florisil (5 g) geleitet. Nach der Entfernung des Lösungsmittel unter Vakuum wur-

de das Produkt vorsichtig mit Hilfe eines doppelwandigen Kolbens fraktioniert (H. J. E. Loewenthal, „Guide for the Perplexed Organic Experimentalist“, Wiley, 2nd Edition, 1990, p. 196), der über eine teflonkolonne verfügte, und ergab (R)-Äthyl 2-fluorosulfonyloxy-4-phenylbutanoat, Ertrag 3.83 g, Siedepunkt 105–110°C/0,03 Torr (mmHg), $[\alpha]^{20} +10,6$ (CH₂Cl₂), NMR: 7,17–7,32 (5H, m, arom.), 5,09 (1H, t), 4,24 bis 4,28 (2H, m), 2,30–2,61 (4H, m), 1,30 (3H, t, Me), ¹⁹F NMR: –0,001 (s) P.P.M., IR: 1767, 1447, 1229 und 980 cm^{–1}.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Substitution einer Hydroxylgruppe, gebunden an ein chirales Kohlenstoffatom, das eine Carboxylester-, Carbonyl- oder Cyano-Gruppe als elektronenziehende Gruppe trägt, in einer Hydroxyverbindung mit einer Abgangsgruppe, ausgewählt aus Fluorosulfonat und Perfluoroalkansulfonat, wobei diese Substitution unter Umkehrung der Konfiguration und im wesentlichen Bewahrung der Chiralität vor sich geht, welches die Schritte aufweist:
 - (a) Umwandlung der Hydroxylgruppe in einen O-N,N-Dialkylsulfamatester davon, und
 - (b) Umsetzung des O-N,N-Dialkylsulfamatesters, gegebenenfalls in einem geeigneten inerten Lösemittel, mit 1 + 0,2 Äquivalenten von entweder Perfluoralkansulfonsäure oder Fluorsulfonsäure.
2. Verfahren nach Anspruch 1, wobei die Perfluorsulfonsäure Trifluormethansulfonsäure ist.
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder Anspruch 2, wobei die Hydroxygruppe in der α -Stellung zur Carboxylestergruppe ist.
4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei die Hydroxyverbindung ein Ester der Milchsäure oder ein Diester der Maleinsäure ist.
5. Verfahren nach Anspruch 1, wobei der Dialkylsulfamatester in Schritt (a) hergestellt wird durch Umsetzung der Ausgangs-Hydroxyverbindung mit einer entsprechenden Dialkylsulfaminsäure oder einem reaktiven Derivat davon.
6. Verfahren nach Anspruch 5, wobei der Dialkylsulfamatester in Schritt (a) hergestellt wird durch Zugabe einer starken Base zu einer Mischung aus der Hydroxyverbindung und einem reaktiven Derivat einer Dialkylsulfaminsäure in einem inerten Lösemittel.
7. Verfahren nach Anspruch 6, wobei das reaktive Derivat der Dialkylsulfaminsäure ein Dialkylsulfamylhalogenid ist und die Reaktion unter Phasentransferbedingungen durchgeführt wird.
8. Verfahren nach Anspruch 6, wobei die starke Base ein Alkalimetallhydrid ist.
9. Verfahren nach Anspruch 6, wobei die starke Base ein behindertes Grignardreagens ist.
10. Verfahren nach Anspruch 6, wobei die starke Base ein Amin oder ein substituiertes Amid eines Alkalimetalls oder Erdalkalimetalls ist.
11. Verfahren nach Anspruch 6, wobei die starke Base ein Alkoxid, ein Alkoxidkomplex oder ein Amido-Alkoxid-Komplex eines Alkalimetalls oder Erdalkalimetalls ist.
12. Verfahren nach Anspruch 1, wobei der Dialkylsulfamatester in Schritt (a) hergestellt wird durch Umsetzung der Ausgangshydroxyverbindung mit einem N-Alkylsulfamylchlorid in Gegenwart einer Base, wobei das entsprechende N-Monoalkylsulfamat erhalten wird, das dann durch ein Alkylierungsmittel in einem geeigneten Lösemittel alkyliert wird, in Gegenwart einer Base und eines Phasentransferkatalysators.
13. Verfahren nach Anspruch 1, wobei der Dialkylsulfamatester in Schritt (a) hergestellt wird durch Umsetzung der Ausgangshydroxyverbindung mit einem Sulfurylchlorid, wobei das entsprechende Chlorsulfonat erhalten wird, und dann Zugabe eines Dialkylamins oder einer Mischung eines Dialkylamins und eines tertiären Amins, bei einer Temperatur von etwa –40°C oder darunter.
14. Verfahren nach Anspruch 1, wobei die Umsetzung in Schritt (b) ohne ein Lösemittel bei einer Temperatur zwischen –50°C und +30°C durchgeführt wird.
15. Verfahren nach Anspruch 1, wobei die Umsetzung in Schritt (b) in einem inerten Lösemittel bei einer Temperatur zwischen –50°C und +30°C durchgeführt wird.
16. Verfahren nach Anspruch 15, wobei die Umsetzung in Schritt (b) in einem chlorierten Kohlenwasserstofflösemittel durchgeführt wird.
17. Verfahren nach Anspruch 16, wobei der chlorierte Kohlenwasserstoff Kohlenstofftetrachlorid ist.
18. Verfahren nach Anspruch 1, wobei der in Schritt (a) erhaltene O-N,N-Dialkylsulfamatester in Schritt (b) mit Trifluormethylsulfonsäure oder mit Fluorsulfonsäure in einem chlorierten Kohlenwasserstofflösemittel unter heftigem Rühren oder Bewegung umgesetzt wird, wobei eine Suspension der kristallinen Dialkylsulfaminsäure in einer Lösung des Produktes erhalten wird, das kristalline Nebenprodukt durch Filtrierung abgetrennt und das Triflat oder Fluorsulfonatprodukt durch Destillation isoliert wird.
19. Verfahren nach Anspruch 18, wobei das chlo-

rierte Kohlenwasserstofflösemittel Kohlenstofftetra-
chlorid ist und der Dialkylsulfamatester ein O-N,N-Di-
methylsulfamatester ist.

Es folgen 2 Blatt Zeichnungen

Fig.1

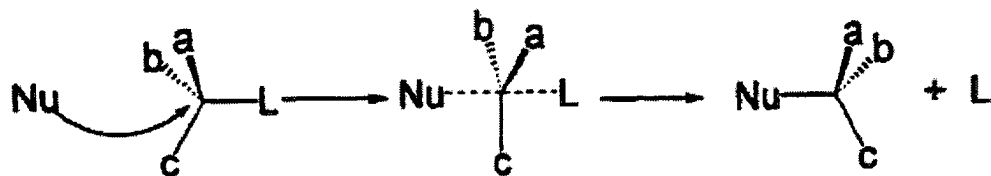


Fig. 2

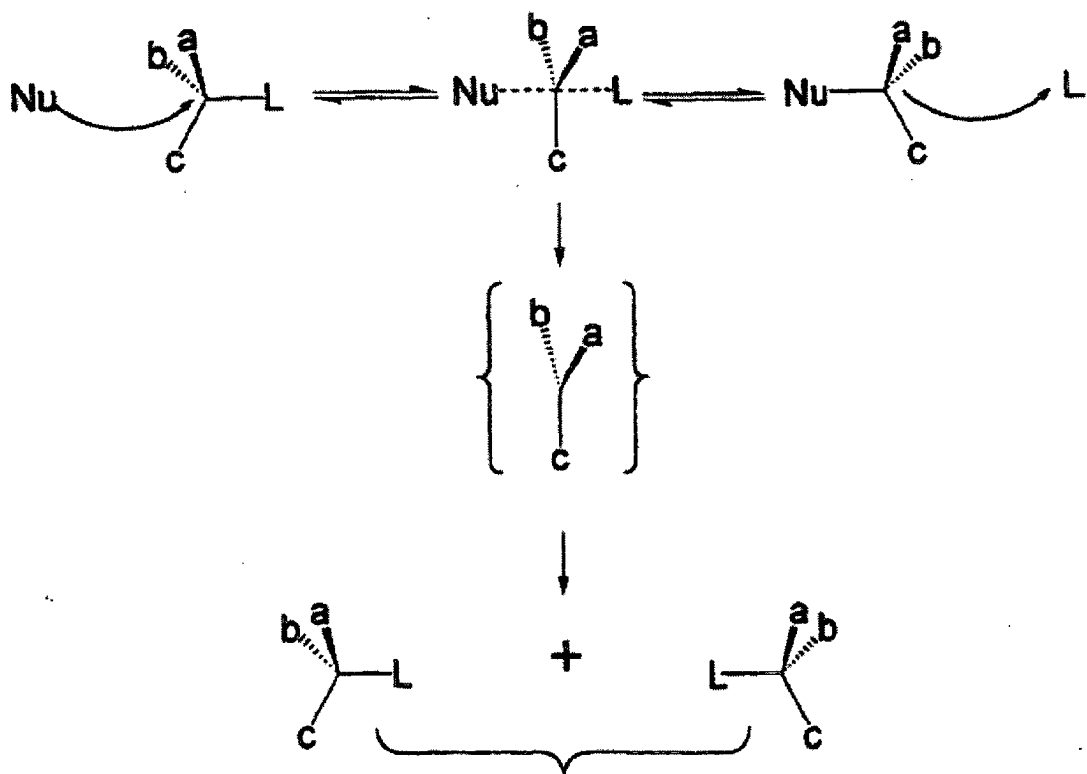


Fig. 3

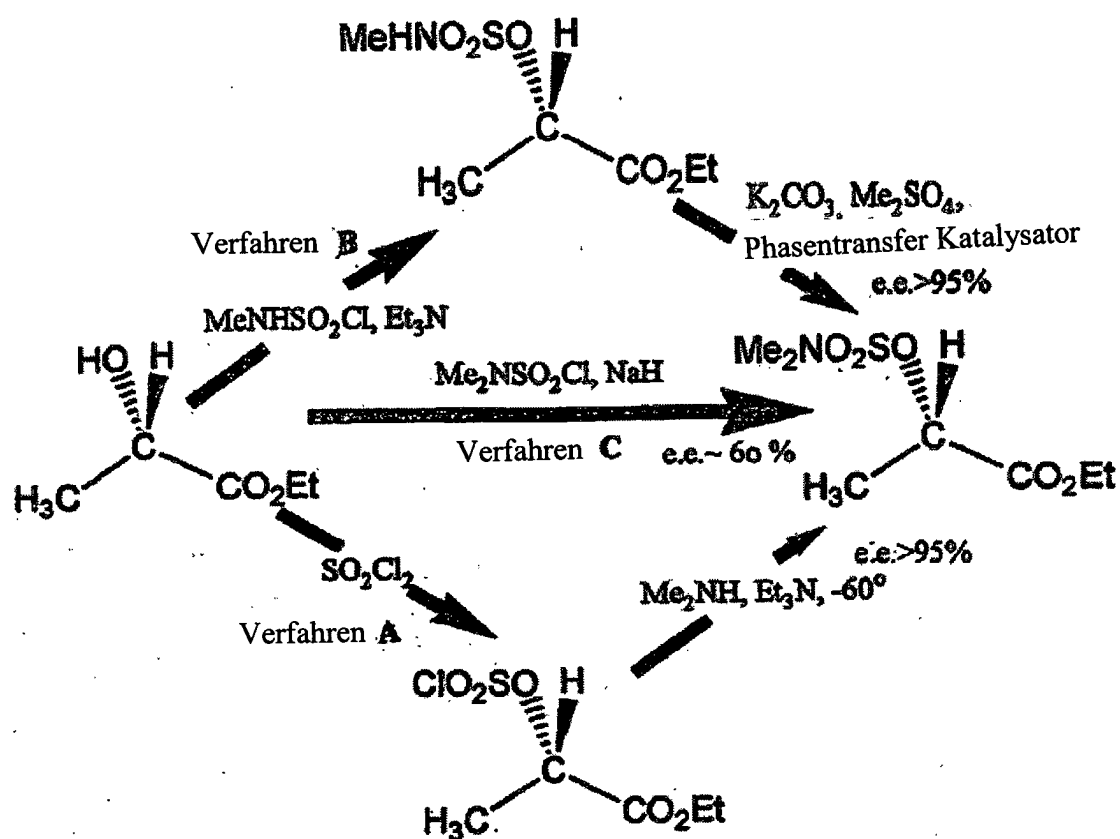


Fig. 4

