

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
9. Dezember 2004 (09.12.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/106269 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07B 53/00,
C07D 309/12, C07C 43/178, C12P 13/00

(74) Anwalt: LINDINGER, Ingrid; DSM Fine Chemicals
Austria Nfg GmbH & Co KG, St-Peter-Strasse 25, A-4021
Linz (AT).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2004/004941

(22) Internationales Anmeldedatum:
8. Mai 2004 (08.05.2004)

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES,
FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW.

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
A 847/2003 2. Juni 2003 (02.06.2003) AT

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): DSM FINE CHEMICALS AUSTRIA NFG GMBH
& CO KG [AT/AT]; St.-Peter-Strasse 25, A-4021 Linz
(AT).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): DAX, Thomas
[AT/AT]; Fornacherstrasse 31, A-4890 Frankenmarkt
(AT). STANEK, Michael [AT/AT]; Pillweinstrasse 43,
A-4020 Linz (AT). POJARLIEV, Peter [BG/AT]; Rothen-
mühlengasse 44/23, A-1120 Wien (AT).

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT,
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING SUBSTITUTED SHIRAL DIOLS AND DIOL-ANALOGOUS DERIVATIVES

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG CHIRALER SUBSTITUIERTER DIOLE UND DIOLANALOGER DE-
RIVATE

(57) Abstract: The invention relates to a method for producing substituted shiral diols and the derivatives thereof of formula (I), wherein R is H or possibly substituted C₅-C₂₀-aryl-, C₅-C₂₀-heterocycle or C₁-C₂₀ alkyl radical or R₁ is possibly substituted C₅-C₂₀-aryl-, C₅-C₂₀-heterocycle or C₁-C₂₀ alkyl; R₂ is H or C₁-C₂₀ alkyl, C₃-C₇-heterocycle, silyl, C₅-C₂₀-aryl, C₅-C₂₀-arylsulphonyl or C₁-C₂₀-alkylsulphonyl; R₃ is H or an O protection group; and X is oxygen, sulphur, nitrogen or phosphorus. The inventive method consists a) in transforming hydroxycarboxylic acid of formula (II), wherein R₄ is H or C₁-C₆ alkyl provided with a link of the O protection group into a component of formula (III), wherein R₃ is the O protection group; b) in reducing said acid into a compound of formula (IV) with alkali boron- or aluminium hydride; c) possibly activating and exchanging one oxygen atom against a radical containing one sulphur, nitrogen or phosphorus atom; or d) possibly transforming said acid with alkylation or arylation reagents into a compound of formula (V), wherein R'₂ is possibly substituted C₁-C₂₀ alkyl-, C₃-C₇-heterocyclic-, silyl-, C₅-C₂₀-aryl-, C₅-C₂₀-arylsulphonyl or C₁-C₂₀-alkylsulphonyl and R₃ is O protection group,

(57) Zusammenfassung: Verfahren zur Herstellung von chiralen substituierten Diolen und deren Derivaten der Formel (I), in der R H oder einen gegebenenfalls substituierten C₅-C₂₀-Aryl-, C₅-C₂₀-Heterocyclus- oder C₁-C₂₀-Alkylrest und R₁ einen gegebenenfalls substituierten C₅-C₂₀-Aryl-, C₅-C₂₀-Heterocyclus- oder C₁-C₂₀-Alkylrest bedeutet, R₂ für H, einen gegebenenfalls substituierten C₁-C₂₀-Alkyl-, C₃-C₇-Heterocyclus-, Silyl-, C₅-C₂₀-Aryl-, C₅-C₂₀-Arylsulfonyl- oder C₁-C₂₀-Alkylsulfonylrest steht, R₃ H oder eine O-Schutzgruppe sein kann und X Sauerstoff, Schwefel, Stickstoff oder Phosphor bedeutet, bei welchem a) eine chirale Hydroxycarbonsäure oder Hydroxycarbonsäureester der Formel (II), in der R₄ H oder eine C₁-C₆-Alkyl bedeutet, mit einer O-Schutzgruppenverbindung zu der Verbindung der Formel (III), in der R₃ die O-Schutzgruppe bedeutet umgesetzt wird, sodann b) mit einem Alkalibor- oder -aluminiumhydrid zu der Verbindung der Formel (IV) reduziert wird, bei der sodann c) gegebenenfalls entweder das Sauerstoffatom aktiviert und anschließend durch einen Schwefelatom-, Stickstoffatom- oder Phosphoratom-hältigen Rest ausgetauscht wird, oder d) die gegebenenfalls durch Umsetzung mit einem Alkylierungs- oder Arylierungsreagens in eine Verbindung der Formel (V), in der R'₂ einen gegebenenfalls substituierten C₁-C₂₀-Alkyl-, C₃-C₇-Heterocyclus-, Silyl-, C₅-C₂₀-Aryl-, C₅-C₂₀-Arylsulfonyl- oder C₁-C₂₀-Alkylsulfonylrest und R₃ die O-Schutzgruppe bedeuten, überführt wird und e) im Anschluss an Schritt b), c) oder d) gegebenenfalls die O-Schutzgruppe entfernt wird.

WO 2004/106269 A1



Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

Verfahren zur Herstellung chiraler substituierter Dirole und Diolanaloger Derivate

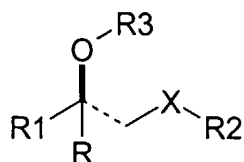
Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von chiralen substituierten Diolen und analogen Derivaten in hoher optischer Reinheit und hoher Ausbeute. Optisch aktive Dirole und deren Derivate finden als strukturbestimmende Bausteine Anwendung in verschiedenen pharmazeutischen Wirkstoffen wie z. B. CCR5 Antagonisten zur Behandlung von HIV, Arthritis, Dermatitis, Organabstoßung, Asthma und multiple Sklerose.

Aus WO 00/66558 ist beispielsweise die Herstellung von racemischen 2-Methoxy-1-(4'-trifluormethylphenyl)ethanol aus p-Trifluormethylstyrol über das entsprechende Epoxid bekannt. Der Nachteil bei diesem Verfahren liegt einerseits darin, dass das Produkt in racemischer Form und andererseits in geringer Ausbeute von lediglich 55% erhalten wird. Ein weiterer Nachteil ist die schlechte Verfügbarkeit des Styrolderivates.

Aufgabe der Erfindung war es, ein geeignetes Verfahren zur Herstellung von chiralen substituierten Diolen und deren Derivaten zu finden, das die gewünschten Endverbindungen auf einfache Weise in hoher chemischer und optischer Ausbeute liefert.

Unerwarteterweise konnte diese Aufgabe durch ein einfaches Eintopfverfahren ausgehend von kostengünstigen Rohstoffen gelöst werden.

Gegenstand der Erfindung ist demnach ein Verfahren zur Herstellung von chiralen substituierten Diolen und deren Derivaten der Formel (I)



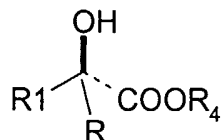
in der R H oder einen gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Halogen, C₁-C₆-Alkyl-, Halo-C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Halo-C₁-C₆-Alkoxy, Aryloxy, Acylamino, gegebenenfalls substituiertes Phenyl oder Benzyl substituierten C₅-C₂₀-Aryl-, C₅-C₂₀-Heterocyclus- oder C₁-C₂₀-Alkylrest bedeutet,

R₁ einen gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Halogen, C₁-C₆-Alkyl-, Halo-C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Halo-C₁-C₆-Alkoxy, Aryloxy, Acylamino, gegebenenfalls substituiertes Phenyl oder Benzyl substituierten C₅-C₂₀-Aryl-, C₅-C₂₀-Heterocyclus- oder C₁-C₂₀-Alkylrest bedeutet,

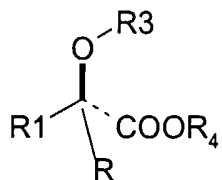
R₂ für H, C₁-C₂₀-Alkyl-, C₅-C₂₀-Aryl oder einen gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Halogen, C₁-C₆-Alkyl, Halo-C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Halo-C₁-C₆-Alkoxy, Aryloxy, Acylamino, Phenyl oder Benzyl substituierten C₁-C₂₀-Alkyl-, C₃-C₇-Heterocyclus-, Silyl-, C₅-C₂₀-Aryl-, C₅-C₂₀-Arylsulfonyl- oder C₁-C₂₀-Alkylsulfonylrest steht,

R₃ H oder eine O-Schutzgruppe sein kann und X Sauerstoff, Schwefel, Stickstoff oder Phosphor bedeutet, das dadurch gekennzeichnet ist, dass

- a) eine chirale Hydroxycarbonsäure oder ein chiraler Hydroxycarbonsäureester der Formel (II)

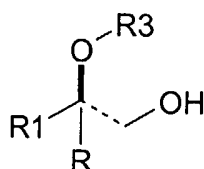


in der R₁ und R wie oben definiert sind und R₄ H oder C₁-C₆-Alkyl bedeutet in einem organischen, aprotischen Lösungsmittel mit einer O-Schutzgruppenverbindung bei einer Temperatur von -20°C bis +90°C zu der Verbindung der Formel (III)



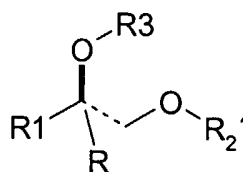
in der R, R₁ und R₄ wie oben definiert sind und R₃ die O-Schutzgruppe bedeutet umgesetzt wird, worauf

- b) die Verbindung der Formel (III) in einem organischen Lösungsmittel aus der Gruppe der Ether, Alkohole oder der Kohlenwasserstoffe mit einem Reduktionsmittel aus der Gruppe der Alkalibor- oder -aluminiumhydride bei einer Temperatur von -20°C bis $+100^{\circ}\text{C}$ zu der Verbindung der Formel (IV)



in der R und R1 wie oben definiert sind und R3 die O-Schutzgruppe bedeutet, reduziert wird, bei der sodann

- c) gegebenenfalls entweder das Sauerstoffatom bei einer Temperatur von -20°C bis $+100^{\circ}\text{C}$ zuerst durch Umsetzung mit einer Sulfonsäureverbindung in Gegenwart einer Base aktiviert und anschließend durch einen Schwefelatom, Stickstoffatom oder Phosphoratom-hältigen Rest ausgetauscht wird, sodass eine Verbindung der Formel (I) erhalten wird, in der X S, N oder P bedeutet, R, R1 und R2 wie oben definiert sind und R3 die O-Schutzgruppe ist oder
- d) gegebenenfalls durch Umsetzung mit einem Alkylierungs- oder Arylierungsreagens aus der Gruppe der Alkyl- oder Arylhalogenide, -sulfate oder -sulfonate, Acylhalogenide, Silylhalogenide oder Aryldiazoniumsalze bei einer Temperatur von -20°C bis $+100^{\circ}\text{C}$ in eine Verbindung der Formel (V)



in der R und R1 wie oben definiert sind, R2' C₁-C₂₀-Alkyl-, C₅-C₂₀-Aryl oder einen gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Halogen, C₁-C₆-Alkyl, Halo-C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Halo-C₁-C₆-Alkoxy, Aryloxy, Phenyl oder Benzyl substituierten C₁-C₂₀-Alkyl-, C₃-C₇-Heterocyclus-, Acyl-, Silyl-, C₅-C₂₀-Aryl-, C₅-C₂₀-Arylsulfonyl- oder C₁-C₂₀-Alkylsulfonylrest und R3 die O-Schutzgruppe bedeuten, überführt wird und

e) im Anschluss an Schritt b), c) oder d) gegebenenfalls die O-Schutzgruppe bei einer Temperatur von -20°C bis $+70^{\circ}\text{C}$ mit einem Alkohol in Gegenwart einer Säure, oder mittels H_2/Pd oder basisch entfernt wird, sodass die gewünschten Endverbindungen der Formel (I), in der R3 H bedeutet, erhalten werden.

Gemäß dem erfindungsgemäßen Verfahren werden Verbindungen der Formel (I) hergestellt.

In der Formel (I) bedeuten

R H oder einen gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Halogen, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, Halo- $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkoxy}$, Halo- $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkoxy}$, Aryloxy, Acyl-amino, gegebenenfalls substituiertes Phenyl oder Benzyl substituierten $\text{C}_5\text{-C}_{20}\text{-Aryl-}$, $\text{C}_5\text{-C}_{20}\text{-Heterocyclus-}$ oder $\text{C}_1\text{-C}_{20}\text{-Alkylrest}$ und

R1 einen gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Halogen, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, Halo- $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkoxy}$, Halo- $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkoxy}$, Aryloxy, Acyl-amino, gegebenenfalls substituiertes Phenyl oder Benzyl substituierten $\text{C}_5\text{-C}_{20}\text{-Aryl-}$, $\text{C}_5\text{-C}_{20}\text{-Heterocyclus-}$ oder $\text{C}_1\text{-C}_{20}\text{-Alkylrest}$.

Unter $\text{C}_5\text{-C}_{20}\text{-Aryl}$ sind aromatische Reste zu verstehen, wie etwa Phenyl, Biphenyl, Naphthyl, Indenyl, Fluorenyl u.s.w.. Bevorzugte Arylreste sind Phenyl oder Naphthyl.

Unter $\text{C}_5\text{-C}_{20}\text{-Heterocyclus}$ sind cyclische Reste zu verstehen, die mindestens ein S-, O- oder N-Atom im Ring enthalten. Dies sind beispielsweise Furyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Thienyl, Isothiazolyl, Imidazolyl, Tetrazolyl, Pyrazinyl, Benzofuranyl, Benzothiophenyl, Chinolyl, Isochinolyl, Benzothienyl, Isobenzofuryl, Pyrazolyl, Indolyl, Isoindolyl, Benzoimidazolyl, Purinyl, Carbazolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, 1,2,4-Thiadiazolyl, Isoxazolyl, Pyrrolyl, Chinazolinyl, Pyridazinyl, Phthalazinyl, Morpholinyl, Triazolyl, Imidazolidinyl, Chinoxalinyll, Piperazinyl, Piperidinyl, Tetrahydropyranyl u.s.w.

Funktionelle O- oder N-Gruppen können dabei nötigenfalls geschützt werden.

Bevorzugt Heterocyclusreste sind dabei $\text{C}_5\text{-C}_6\text{-Heterocyclen}$ mit einem Heteroatom aus der Gruppe O, S oder N.

Unter C₁-C₂₀-Alkyl sind dabei gesättigte oder ein- oder mehrfach ungesättigte, lineare, verzweigte oder cyclische, polycyclische, überbrückte, primäre, sekundäre oder tertiäre Hydrocarbonreste zu verstehen, wie etwa Methyl, Ethyl, Propyl, i-Propyl, Propenyl, Butyl, i-Butyl, t-Butyl, Butenyl, Butinyl, Pentyl, Cyclopentyl, i-Pentyl, neo-Pentyl, Pentenyl, Hexyl, i-Hexyl, Cyclohexyl, Cyclohexylmethyl, 3-Methylpentyl, 2,2-Dimethylbutyl, 2,3-Dimethylbutyl, Octyl, Cyclooctyl, Decyl, Cyclodecyl, Dodecyl, Cyclododecyl, 4-Isopropyl-1-methyl-cyclohexyl, Norbornyl, Cholestan u.s.w..

Bevorzugt sind dabei lineare, verzweigte oder cyclische, gesättigte C₁-C₁₂-Alkylreste und besonders bevorzugt C₁-C₈-Alkylreste.

Bevorzugt bedeutet in der Formel (I) der Rest R H oder C₁-C₈-Alkyl, einen Phenyl- oder Naphthylrest und

R₁ C₁-C₈-Alkyl, einen Phenyl- oder Naphthylrest oder einen C₅-C₆-Heterocyclus mit einem Heteroatom aus der Gruppe O, S oder N.

Besonders bevorzugt bedeutet R H und R₁ einen Phenyl- oder Naphthylrest.

Die Reste können dabei ein- oder mehrfach durch Halogen, C₁-C₆-Alkyl, Halo-C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Halo-C₁-C₆-Alkoxy, Aryloxy, Acylamino, gegebenenfalls substituiertes Phenyl oder Benzyl substituiert sein.

Halo-C₁-C₆-Alkyl- und Halo-C₁-C₆-Alkoxyreste sind dabei ein- oder mehrfach durch Halogen, wie etwa Fluor, Chlor Brom oder Iod, bevorzugt durch Fluor, substituierte Alkyl- oder Alkoxyreste.

Bevorzugte Substituenten sind dabei Halogen, C₁-C₄-Alkyl, Halo-C₁-C₄-Alkyl oder gegebenenfalls substituiertes Phenyl. Besonders bevorzugt sind Fluor, Chlor, Trifluormethyl oder Phenyl.

R₂ bedeutet in der Formel (I) H, C₁-C₂₀-Alkyl-, C₅-C₂₀-Aryl oder einen gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Halogen, C₁-C₆-Alkyl, Halo-C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Halo-C₁-C₆-Alkoxy, Aryloxy, Phenyl oder Benzyl substituierten C₁-C₂₀-Alkyl-, C₃-C₇-Heterocyclus-, Silyl-, C₅-C₂₀-Aryl-, C₅-C₂₀-Arylsulfonyl- oder C₁-C₂₀-Alkylsulfonylrest

Bevorzugt bedeutet R² H, einen C₁-C₄-Alkyl-, Phenyl-, Naphthyl-, C₅-C₆-Heterocyclus-, Silyl-, C₆-C₁₀-Arylsulfonyl- oder C₁-C₆-Alkylsulfonylrest, wobei die Reste gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Halogen, bevorzugt durch Fluor oder Chlor, C₁-C₄-Alkyl, Halo-C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, Halo-C₁-C₄-Alkoxy oder Phenyl substituiert sein können.

Besonders bevorzugt bedeutet R² H, C₁-C₂-Alkyl, Phenyl, Phenylsulfonyl, oder C₁-C₄-Alkylsulfonyl, wobei die Reste ein- oder zweifach durch Fluor, Chlor, C₁-C₂-Alkyl, Trifluormethyl oder Phenyl substituiert sein können.

R³ steht in der Formel (I) für H oder eine O-Schutzgruppe. Als O-Schutzgruppe eignen sich alle gängigen sauer, basisch oder hydrogenolytisch abspaltbaren O-Schutzgruppen, wie etwa solche vom Ketal- oder Ethertyp oder Silylschutzgruppen. Bevorzugte O-Schutzgruppen sind dabei Tetrahydropyranyl, Dimethylmethoxymethyl, Dimethylethoxymethyl, Methylethoxymethyl, Benzylether, Allylether, Trimethylsilyl, tert. Butyl-dimethylsilyl u.s.w..

X bedeutet in der Formel (I) ein Heteroatom aus der Gruppe O, S, N oder P. Bevorzugt steht X für O, N oder S, besonders bevorzugt für O.

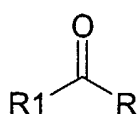
Das N- und das S-Atom können dabei gegebenenfalls durch C₁-C₆-Alkyl substituiert sein.

Beispiele für erfindungsgemäß herstellbare Verbindungen der Formel (I) sind (S)- oder (R)-2-Methoxy-1-(4'-trifluormethylphenyl)ethanol, (S)- oder (R)-2-Methoxy-1-phenylethanol, (S)- oder (R)-2-Methoxy-1-(2-Tetrahydropyranyloxy)-1-(4'-trifluormethylphenyl)ethanol, (S)- oder (R)-2-(2-Tetrahydropyranyloxy)-2-(4'-trifluormethylphenyl)ethanol, (S)- oder (R)-2-Methylthio-1-phenylethanol, (S)- oder (R)-2-Methylthio-1-(4'-trifluormethylphenyl)ethanol, (S)- oder (R)-2-(N,N-dimethylamino)-1-phenylethanol u.s.w..

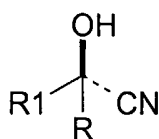
Als Ausgangsverbindung zur Herstellung der gewünschten Endverbindungen der Formel (I) wird erfindungsgemäß eine chirale Hydroxycarbonsäure oder ein chiraler Hydroxycarbonsäureester der Formel (II) in der R und R1 wie in der Formel (I) definiert sind und R₄ H oder C₁-C₆-Alkyl bedeutet.

Die chiralen Hydroxycarbonsäuren und -ester können dabei in ihrer (S)- oder (R)-Form eingesetzt werden.

Die Verbindungen der Formel (II) sind käuflich erwerbbar. Sie können jedoch auch durch Umsetzung von einem Aldehyd oder Keton der Formel (VI)



in der R und R1 wie oben definiert sind, in einem organischen Lösungsmittel aus der Gruppe der Ether, Ketone oder der aromatischen Kohlenwasserstoffe bei einer Temperatur von -10 bis +50°C in Gegenwart eines Cyanidgruppendonors und einer (S)- oder (R)-Hydroxynitrillyase (HNL) zu der Verbindung der Formel (VII)

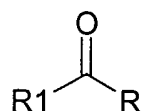


in der R und R1 wie oben definiert sind, und

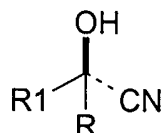
- a) anschließender enzym-katalysierter Hydrolyse oder durch Hydrolyse mit HCl bei Temperaturen von 10-100°C zu den entsprechenden chiralen Hydroxycarbonsäuren oder
 - b) mit einem C₁-C₆-Alkohol in Gegenwart einer Säure, wie etwa HCl oder H₂SO₄ u.s.w. bei 40°C bis zur Rückflusstemperatur, gegebenenfalls unter Druck, zu dem entsprechenden chiralen Hydroxycarbonsäureester
- ohne Verlust an optischer Reinheit hergestellt werden.

Die Hydroxycarbonsäure bzw. der Ester der Formel (II) muss dabei nicht aus dem Reaktionsgemisch isoliert werden, sondern kann ohne Isolierung und Aufreinigung als Lösung in das erfindungsgemäße Verfahren eingesetzt werden.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist demnach ein Gesamtverfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I), das dadurch gekennzeichnet ist, dass ein Aldehyd oder Keton der Formel (VI)



in der R und R1 wie oben definiert sind, in einem organischen Lösungsmittel aus der Gruppe der Ether, Ketone oder der aromatischen Kohlenwasserstoffe bei einer Temperatur von -10 bis +50°C in Gegenwart eines Cyanidgruppendonors und einer (S)- oder (R)-Hydroxynitrilase zu der Verbindung der (VII)



in der R und R1 wie oben definiert sind, umgesetzt wird, die anschließend durch enzym-katalysierte Hydrolyse oder durch Hydrolyse mit HCl bei Temperaturen von 10-100°C in die entsprechende chirale Hydroxycarbonsäure der Formel (II) oder durch Umsetzung mit einem C₁-C₆-Alkohol in Gegenwart einer Säure bei 40°C bis zur Rückflusstemperatur, gegebenenfalls unter Druck, in den entsprechenden chiralen Hydroxycarbonsäureester der Formel (II) überführt wird, worauf die Schritte a) bis e) zur Herstellung der gewünschten Verbindung der Formel (I) durchgeführt werden.

Die Aldehyde und Ketone der Formel (VI) werden dabei durch enzymatische Addition einer Cyanidgruppe in das entsprechende (S)- oder (R)-Cyanhydrin überführt.

Die enzymatische Addition kann dabei analog dem Stand der Technik, beispielsweise analog EP 0 951 561, EP 0 927 766, EP 0 632 130, EP 0547 655, EP 0 326 063 u.s.w., erfolgen.

Das entsprechende (*R*)- und (*S*)- Cyanhydrin der Formel (VII) wird sodann, beispielsweise nach Extraktion oder nach Abfiltrieren des Enzyms und Abdestillieren des Lösungsmittels, ohne weitere Reinigung analog dem Stand der Technik, beispielsweise wie in Angew. Chem. 1994, 106, S 1615 oder in Tetrahedron Letters, Vol. 31, No. 9, pp1249-1252, 1990 beschrieben, mit Salzsäure hydrolysiert. Die Hydrolyse kann jedoch auch enzymatisch, wie etwa in J. org. Chem. 2002, 67, pp 6542-6545 oder in J. Am. Chem. Soc. 2002, 124, pp 9024-9025 beschrieben, erfolgen.

Die so erhaltenen rohen (*R*)- und (*S*)- α -Hydroxycarbonsäuren oder -carbonsäureester der Formel (II), die in etwa die gleiche optische Reinheit wie die korrespondierenden (*R*)- und (*S*)- Cyanhydrine aufweisen, können erfindungsgemäß ohne Isolierung und Aufreinigung in die nächste Stufe, Schritt a) als Lösung eingesetzt werden.

In Schritt a) wird die Verbindung der Formel (II) mit einer geeigneten O-Schutzgruppenverbindung zu der Verbindung der Formel (III) umgesetzt.

Als O-Schutzgruppe eignen sich alle gängigen, sauer, basisch oder hydrogenolytisch abspaltbaren O-Schutzgruppen. Bevorzugt sind solche vom Ketal- oder Ethertyp oder Silylschutzgruppen, wie etwa Tetrahydropyranyl, Dimethylmethoxymethyl, Dimethylethoxymethyl, Methylethoxymethyl, Benzylether, Allylether, Trimethylsilyl, tert. Butyl-dimethylsilyl u.s.w..

Als bevorzugte Schutzgruppenverbindungen werden demnach 3,4-Dihydro-2H-pyran, Ethylvinylether, Isopropenylethylether, Isopropenylmethylether, Trimethylsilylchlorid, tert. Butyl-dimethylsilylchlorid u.s.w. eingesetzt.

Die Schutzgruppenverbindung wird dabei in einer Menge von 1.0 bis 2 Äquivalenten, bevorzugt von 1.05 bis 1.5 Äquivalenten eingesetzt.

Die Umsetzung erfolgt dabei in einem organischen, aprotischen Lösungsmittel. Bevorzugt werden solche aus der Gruppe der Ether, wie etwa Methyl-tert.butyl-Ether (MTBE), Tetrahydrofuran (THF), u.s.w. oder aus der Gruppe der Kohlenwasserstoffe, wie etwa Toluol u.s.w..

Die Reaktionstemperatur liegt bei -20°C bis $+90^{\circ}\text{C}$, bevorzugt bei -10 bis $+30^{\circ}\text{C}$ und besonders bevorzugt bei 0 bis 20°C .

Um die Umsetzung zu beschleunigen, wird dem Reaktionsgemisch ein geeigneter Katalysator zugegeben. Geeignete Katalysatoren sind dabei wasserfreie Mineralsäuren, bevorzugt Schwefelsäure, oder Sulfonsäuren, wie etwa p-Toluolsulfonsäure (pTSA). Der Katalysator wird in einer Menge von etwa 0.001 bis 0.05 Äquivalenten, bevorzugt von 0.01 bis 0.03 Äquivalenten zugesetzt.

Im Falle von Silylschutzgruppen wird hingegen eine geeignete Base, wie etwa Triethylamin, in einer Menge von mindestens 1 Moläquivalent bis zu 3 Moläquivalenten zugesetzt.

Die Verbindung der Formel (III) muss nicht aus dem Reaktionsgemisch entfernt werden, sondern das Reaktionsgemisch wird direkt in der nächsten Stufe, Schritt b), eingesetzt.

In Schritt b) wird die Verbindung der Formel (III) in einem organischen Lösungsmittel aus der Gruppe der Ether, Alkohole oder der Kohlenwasserstoffe mit einem Reduktionsmittel aus der Gruppe Alkalibor- oder -aluminiumhydride bei einer Temperatur von -20°C bis $+100^{\circ}\text{C}$ zu der Verbindung der Formel (IV) reduziert.

Als organische Lösungsmittel eignen sich hier aliphatische oder cyclische Ether, wie etwa Tetrahydrofuran (THF), MTBE, u.s.w. oder Kohlenwasserstoffe, wie etwa Toluol, Heptan, u.s.w. und im Falle von Alkaliborhydriden Alkohole, wie etwa Isopropanol, Polyethylenglykole, u.s.w..

Geeignete Reduktionsmittel sind Alkalibor- oder -aluminiumhydride, wie etwa Na-, K- oder Li-Borhydride oder Na-, K- oder Li-Aluminiumhydride. Bevorzugt werden Aluminiumhydride, besonders bevorzugt Li-Aluminiumhydrid eingesetzt.

Das Reduktionsmittel wird dabei in einer Menge von 0.5 bis 4 Äquivalenten, bevorzugt von 0.6 bis 2.5 Äquivalenten, bevorzugt als Suspension in dem zur Umsetzung eingesetzten Lösungsmittel, zugesetzt.

Die Reaktionstemperatur liegt für Schritt b) bei -20°C bis $+100^{\circ}\text{C}$, bevorzugt bei -20°C bis $+25^{\circ}\text{C}$ und besonders bevorzugt bei -10°C bis $+10^{\circ}\text{C}$.

Gegebenenfalls kann Schritt b) auch unter Druck durchgeführt werden.

Nach erfolgter Umsetzung – der Reaktionsfortschritt kann beispielsweise über Dünnschichtchromatographie verfolgt werden – wird bevorzugt durch Zugabe von Wasser und verdünnter Natronlauge oder durch saure Extraktion mit Zitronensäure ein gut filtrierbares Salz des Reduktionsmittels hergestellt. Anschließend wird die organische Phase abgetrennt, gegebenenfalls mit Wasser gewaschen und gegebenenfalls, beispielsweise azeotrop, getrocknet.

Die Verbindung der Formel (IV), in der R und R1 wie oben definiert sind und R3 die O-Schutzgruppe ist, kann gegebenenfalls bereits dem gewünschten Endprodukt der Formel (I), in der R und R1 wie oben definiert sind, R2 gleich H ist und R3 die O-Schutzgruppe ist, entsprechen.

Im Anschluss an Schritt b) kann gegebenenfalls noch die O-Schutzgruppe entfernt werden (Schritt e)), sodass die gewünschten Endverbindungen der Formel (I), in der R3 H bedeutet, R und R1 wie oben definiert sind und R2 gleich H ist, erhalten werden.

Die Abspaltung der Schutzgruppe erfolgt in Abhängigkeit von der Art der Schutzgruppe gemäß dem Stand der Technik, beispielsweise mit einem Alkohol, wie etwa Methanol oder Ethanol in Gegenwart einer Säure, mit H_2/Pd oder basisch mit einer geeigneten Base in einem Alkohol.

Als Säuren eignen sich bevorzugt Mineralsäuren, wie etwa Schwefelsäure, Sulfonsäuren und für die Abspaltung der Silylgruppen Trifluoressigsäure oder ein Fluorid-donor, wie etwa Tetrabutylammoniumfluorid u.s.w.

Der Alkohol wird dabei in einer Menge von 2 Bis 10 Äquivalenten, bevorzugt von 2.5 bis 4 Äquivalenten und die Säure in einer Menge von 0.005 bis 0.5, bevorzugt von 0.001 bis 0.1 eingesetzt.

Die Reaktionstemperatur liegt wiederum bei $-20^{\circ}C$ bis $+70^{\circ}C$, bevorzugt bei 0 bis $30^{\circ}C$.

Die Abspaltung mit H_2/Pd erfolgt in einem Lösungsmittel aus der Gruppe der Alkohole, Ether, Carbonsäuren oder Kohlenwasserstoffe bei einer Temperatur von 20 bis $100^\circ C$, wobei H_2 in bis zu 5 bar Überdruck verwendet wird.

Die basische Abspaltung erfolgt mittels einer geeigneten Base, wie etwa einem Alkalicarbonat, beispielsweise mit K_2CO_3 , in einem Alkohol, wie etwa Methanol. Die Reaktionstemperatur liegt dabei bei 20 bis $50^\circ C$.

Die so erhaltene Verbindung der Formel (IV) kann aber auch entweder gemäß Schritt c) oder gemäß Schritt d) weiterverarbeitet werden.

Gemäß Schritt c) wird bei der Verbindung der Formel (IV) gegebenenfalls das Sauerstoffatom durch zuerst durch Umsetzung mit einer Sulfonsäureverbindung in Gegenwart einer Base aktiviert und anschließend durch einen Schwefelatom-, Stickstoffatom- oder Phosphoratom-hältigen Rest ausgetauscht, sodass eine Verbindung der Formel (I) in der X S, N oder P bedeutet, R, R1 und R2 wie oben definiert sind und R3 die O-Schutzgruppe ist, erhalten wird.

Als Sulfonsäureverbindung eignen sich beispielsweise Tosylchlorid oder -anhydrid, Methansulfonsäurechlorid oder -anhydrid, Trifluormethansulfonsäurechlorid oder -anhydrid u.s.w. Die Sulfonsäureverbindung wird dabei in einer Menge von 1.0 bis 2.0 Äquivalenten zugesetzt.

Als Säurefänger wird zudem eine Base in der Menge von 1.0 bis 2.0 Äquivalenten, bevorzugt von 1.0 bis 1.3 Äquivalenten zugegeben. Als Base kommen org. Stickstoffbasen, wie etwa Triethylamin, Diisopropylethylamin, 1,4-Diazabicyclo-[2,2,2]-octan u.s.w. in Frage.

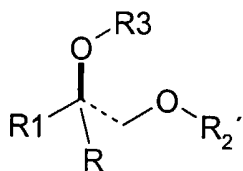
Anschließend erfolgt die Umsetzung mit 1 bis 2 Äquivalenten einer entsprechenden S-, N- oder P-haltigen Verbindung aus der Gruppe der sekundären Amine, der Phosphinderivate, Thiole, wie etwa Alkalialkylthiolate, Thiophenolate, u.s.w., oder der Sulfide oder einem entsprechenden Salz.

Die Verbindungen enthalten dabei das Strukturelement X-R₂, wobei X N, S oder P bedeutet und R₂ wie oben definiert ist. Das N- und das S-Atom können dabei gegebenenfalls durch C₁-C₆-Alkyl substituiert sein.

Die Reaktionstemperatur liegt wiederum bei -20 bis +100°C, bevorzugt bei 0 bis 20°C.

Im Anschluss an Schritt c) kann gegebenenfalls noch wie oben beschrieben die O-Schutzgruppe entfernt werden, sodass die gewünschten Endverbindungen der Formel (I), in der R₃ H bedeutet, X für S, N oder P steht und R, R₁ und R₂ wie oben definiert sind, erhalten werden.

Gemäß Schritt d) wird die Verbindung der Formel (IV) gegebenenfalls durch Umsetzung mit einem Alkylierungs- oder Arylierungsreagens aus der Gruppe der Alkyl- oder Arylhalogenide, -sulfate oder sulfonate, Acylhalogenide, Silylhalogenide oder Aryldiazoniumsalze in eine Verbindung der Formel (V)



in der R und R₁ wie oben definiert sind, R₂' C₁-C₂₀-Alkyl-, C₅-C₂₀-Aryl oder einen gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Halogen, C₁-C₆-Alkyl, Halo-C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Halo-C₁-C₆-Alkoxy, Aryloxy, Phenyl oder Benzyl substituierten C₁-C₂₀-Alkyl-, C₃-C₇-Heterocyclus-, Silyl-, C₅-C₂₀-Aryl-, C₅-C₂₀-Arylsulfonyl- oder C₁-C₂₀-Alkylsulfonylrest und R₃ die O-Schutzgruppe bedeuten, überführt.

Als Alkylierungs- oder Arylierungsreagens werden Verbindungen aus der Gruppe der Alkyl- oder Arylhalogenide, -sulfate oder sulfonate, Acylhalogenide, Silylhalogenide oder Aryldiazoniumsalze eingesetzt.

Geeignete Verbindungen sind beispielsweise Dialkylsulfate, wie etwa Dimethylsulfat, Benzoldiazoniumsalze, wie etwa Benzoldiazoniumchlorid, Trimethylsilylchlorid, tert. Butyl-dimethylsilylchlorid u.s.w.

Das Alkylierungs- bzw. Arylierungsreagens wird dabei in einer Menge von 1.0 bis 4.0 Äquivalenten, bevorzugt von 1.4 bis 2.5 Äquivalenten zugesetzt.

Die Umsetzung erfolgt in Gegenwart von 1.0 bis 4.0 Äquivalenten, bevorzugt von 1.4 bis 2.5 Äquivalenten einer nicht nukleophilen Base, wie etwa Natriumhydrid u.s.w. oder wässrige NaOH unter Phasentransferkatalyse.

Die Reaktionstemperatur liegt bei -20°C bis $+100^{\circ}\text{C}$, bevorzugt bei 0°C bis 80°C

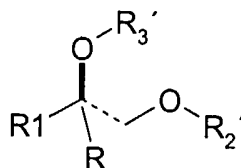
Als Lösungsmittel eignen sich wiederum aliphatische oder cyclische Ether, wie etwa Tetrahydrofuran (THF), MTBE, u.s.w. oder Kohlenwasserstoffe, wie etwa Toluol, Heptan, u.s.w..

Die Aufarbeitung des Reaktionsgemisches erfolgt durch Zugabe von Wasser und Phasentrennung.

Die Verbindung der Formel (V) muss nicht isoliert werden, sondern die organische Phase kann direkt gegebenenfalls nach Waschen mit Wasser und azeotropen Trocknen in die nächste Stufe eingesetzt werden.

Im Anschluss an Schritt d) kann gegebenenfalls noch wie oben beschrieben die O-Schutzgruppe entfernt werden, sodass die gewünschten Endverbindungen der Formel (I), in der R₃ H bedeutet, R, R₁ wie oben definiert ist und R₂ gleich R₂' ist, erhalten werden.

Die O-Schutzgruppe kann aber auch bereits vor Schritt d) entfernt werden, sodass die gebildete OH-Gruppe gegebenenfalls gleichzeitig mit dem Alkylierungs- oder Arylierungsreagens reagiert, wodurch Verbindungen der Formel (VIII)



erhalten werden, in der R und R1 wie oben definiert sind und R₂' und R₃' gleich sind C₁-C₂₀-Alkyl-, C₅-C₂₀-Aryl oder einen gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Halogen, C₁-C₆-Alkyl, Halo-C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Halo-C₁-C₆-Alkoxy, Aryloxy, Phenyl oder Benzyl substituierten C₁-C₂₀-Alkyl-, C₃-C₇-Heterocyclus-, Silyl-, C₅-C₂₀-Aryl-, C₅-C₂₀-Arylsulfonyl- oder C₁-C₂₀-Alkylsulfonylrest bedeuten.

Die Umsetzung erfolgt wie oben beschrieben, wobei jedoch die doppelte Menge an Base und Alkylierungs- oder Arylierungsreagens zugegeben werden.

Die Isolierung und Aufarbeitung des jeweiligen gewünschten Endproduktes kann durch in Abhängigkeit vom Aggregatzustand durch übliche Methoden, wie etwa Destillation, Extraktion, Kristallisation u.s.w. erfolgen.

Durch das erfindungsgemäße Verfahren werden die gewünschten Endprodukte der Formel (I) im Vergleich zum Stand der Technik in hohen chemischen Ausbeuten von bis zu über 65%, berechnet vom Aldehyd der Formel (VI) bzw. von bis zu über 80%, berechnet von der Hydroxycarbonsäure bzw. -ester der Formel (II) und hohen optischen Reinheiten bis zu 99.9% erhalten. Vorteilhaft dabei ist, dass bei dem erfindungsgemäßen Verfahren kein bis höchstens ein Zwischenprodukt isoliert werden muss und dass es sich um ein Eintopfverfahren handelt, das zudem von kostengünstigen Edukten ausgeht. Ein weiterer Vorteil ist, dass sich die optische Reinheit der Hydroxycarbonsäure oder des Carbonsäureesters der Formel (II) während der Umsetzung bis zum gewünschten Endprodukt nicht verringert.

Beispiel 1: (S)-2-Hydroxy-2-(4'-trifluormethylphenyl)acetonitril

38.3g 4'-Trifluormethylbenzaldehyd wurden in 55ml Diisopropylether gelöst und auf 5°C gekühlt. S-Hydroxynitrillyase (2000 IU/g Aldehyd) wurde mit 54ml Citratpuffer (pH 5.5, 0.01M) vereint und zum Aldehyd gegeben. Unter starkem Rühren wurden 17,2ml HCN (2 Äquivalente) während einer Stunde chargiert. Nach 3h Reaktionszeit bei 5°C wurden 120ml Diisopropylether zugegeben, 5 Minuten gerührt und Phasen getrennt. Die organische Phase wurde abgetrennt, die wässrige Phase wurde noch zweimal mit je 80ml Diisopropylether extrahiert. Die organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und a) am Rotavapor zur Trockene eingedampft oder b) in Lösung weiter umgesetzt.

Umsatz 99%; Ausbeute a) 95% (S)-2-Hydroxy-2-(4'-trifluormethylphenyl)acetonitril
Optische Reinheit: 96% ee

Beispiel 2: (S)-2-Hydroxy-2-(4'-trifluormethylphenyl)essigsäure

Zu einer Lösung von 5g (S)-2-Hydroxy-2-(4'-trifluormethylphenyl)acetonitril in 30ml Diisopropylether wurde 1ml HCl conc gegeben, auf 70°C erwärmt und 3h bei dieser Temperatur gehalten. Anschließend wurde mit 100ml Wasser versetzt, Phasen getrennt und die organische Phase mit Wasser und gesättigter NaCl Lösung geschüttelt. Umsatz: 95%. Das Lösungsmittel wurde auf MTBE getauscht, das Produkt wurde nicht isoliert, sondern in Lösung weiter umgesetzt.

Beispiel 3: (S)-2-(2-Tetrahydropyranyloxy)-2-(4'-trifluormethylphenyl)essigsäure

Zu einer Lösung von (S)-2-Hydroxy-2-(4'-trifluormethylphenyl)essigsäure in MTBE wurden 0.02 Äquivalente pTSA gegeben und auf 15°C gekühlt. 1.1 Äquivalente 3,4-Dihydro-2H-pyran wurden langsam zugegeben und die Temperatur dabei auf 15°C gehalten. Nach vollendeter Zugabe wird noch 3h bei Raumtemperatur gerührt. Reak-

tionskontrolle erfolgte über Dünnschichtchromatographie. Umsatz: 95%. Die Reaktionsmischung wurde direkt weiter umgesetzt.

Beispiel 4: (S)-2-(2-Tetrahydropyranyloxy)-2-(4'-trifluormethylphenyl)ethanol

Eine Lösung von (S)-2-(2-Tetrahydropyranyloxy)-2-(4'-trifluormethylphenyl)essigsäure in MTBE wurde zwischen -10 und 0° zu einer Suspension von 1.2 Äquivalenten Lithiumaluminiumhydrid in MTBE getropft. Der Reaktionsfortschritt wurde über Dünnschichtchromatographie verfolgt. Nach erfolgter Umsetzung wurde durch sequenzielle Zugabe von Wasser, 15%iger NaOH und wiederum Wasser gequenchet und ein gut filtrierbares Salz erzeugt. Die organische Phase wurde abgetrennt, mit Wasser gewaschen und gegebenenfalls azeotrop getrocknet. Umsatz: 95%.

Beispiel 5: (S)-2-Methoxy-1-(2-Tetrahydropyranyloxy)-1-(4'-trifluormethylphenyl)ethan

a)

(S)-2-(2-Tetrahydropyranyloxy)-2-(4'-trifluormethylphenyl)ethanol gelöst in MTBE wurde zusammen mit 50%iger NaOH, 2 Äquivalenten an Dimethylsulfat und 3% Adogen® 464 kräftig gerührt. Der Umsatz wurde über Dünnschichtchromatographie verfolgt. Nach erfolgter Reaktion wurde noch eine Stunde auf 70°C erwärmt um restliches Dimethylsulfat zu vernichten. Anschließend wurde Wasser zugegeben und die Phasen getrennt. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen und azeotrop getrocknet. Umsatz 95%. Das Produkt wurde nicht isoliert, sondern gleich weiter umgesetzt.

b)

Eine azeotrop getrocknete Lösung von (S)-2-(2-Tetrahydropyranyloxy)-2-(4'-trifluormethylphenyl)ethanol in MTBE wurde auf 10°C gekühlt und mit 2 Äquivalenten Natriumhydrid versetzt. Im Anschluss daran wurden 2 Äquivalente Dimethylsulfat langsam

zugegeben. Nach erfolgter Zugabe wurde noch eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Der Reaktionsfortschritt wurde über Dünnschichtchromatographie verfolgt. Nach vollständiger Umsetzung wurde Wasser zugegeben und 1h lang auf 80°C erhitzt um restliches Dimethylsulfat zu zerstören. Die Phasen wurden getrennt und die organische Phase mit Wasser gewaschen und azeotrop getrocknet und aufkonzentriert. Umsatz: 98%. Das Produkt wurde nicht isoliert, sondern direkt weiter umgesetzt.

c)

Eine azeotrop getrocknete Lösung von (S)-2-(2-Tetrahydropyranyloxy)-2-(4'-trifluormethylphenyl)ethanol und Triethylamin in MTBE wurde auf 10°C gekühlt und mit 1.2 Äquivalenten Toluolsulfonsäurechlorid versetzt. Anschließend wurden 1.5 Äquivalente Natriummethylat langsam zugegeben. Nach vollständigem Umsatz wurde Wasser verdünnt und die Phasen getrennt. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen, azeotrop getrocknet und aufkonzentriert. Umsatz: 97%. Das Produkt wurde nicht isoliert, sondern direkt weiter umgesetzt.

Beispiel 6: (S)-2-Methylthio-1-(2-Tetrahydropyranyloxy)-1-(4'-trifluormethylphenyl)-ethan

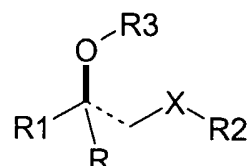
Eine azeotrop getrocknete Lösung von (S)-2-(2-Tetrahydropyranyloxy)-2-(4'-trifluormethylphenyl)ethanol und Triethylamin in MTBE wurde auf 10°C gekühlt und mit 1.2 Äquivalenten Toluolsulfonsäurechlorid versetzt. Anschließend wurden 1.5 Äquivalente Natriummethanthiolat langsam zugegeben. Nachdem die Reaktion vervollständigt war wurde mit reichlich Wasser verdünnt und die Phasen getrennt. Die organische Phase wurde mehrmals mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Umsatz: 99%. Das Produkt wurde nicht isoliert, sondern direkt weiter umgesetzt.

Beispiel 7: (S)-2-Methoxy-1-(4'-trifluormethylphenyl)ethanol

Eine Lösung von (S)-2-Methoxy-1-(2-Tetrahydropyranyloxy)-1-(4'-trifluormethylphenyl)ethan in MTBE wurde mit 3 Äquivalenten Methanol und 0.01 Äquivalent an pTSA versetzt und 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wird über Dünnschichtchromatographie verfolgt. Methanol und MTBE werden gegen Toluol getauscht und die erhaltene Lösung mit Natriumhydrogencarbonat und Wasser gewaschen. Das Produkt wurde als Lösung in Toluol erhalten. Die Quantifizierung erfolgte über ^1H -NMR. Umsatz: 95%. Die Gesamtausbeute belief sich (berechnet vom Aldehyd) auf 65%. Optische Reinheit: 96% ee.

Patentansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung von chiralen substituierten Diolen und deren Derivaten der Formel (I)



in der

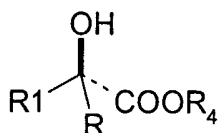
R H oder einen gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Halogen, C₁-C₆-Alkyl-, Halo-C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Halo-C₁-C₆-Alkoxy, Aryloxy, Acylamino, gegebenenfalls substituiertes Phenyl oder Benzyl substituierten C₅-C₂₀-Aryl-, C₅-C₂₀-Heterocyclus- oder C₁-C₂₀-Alkylrest bedeutet,

R₁ einen gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Halogen, C₁-C₆-Alkyl-, Halo-C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Halo-C₁-C₆-Alkoxy, Aryloxy, Acylamino, gegebenenfalls substituiertes Phenyl oder Benzyl substituierten C₅-C₂₀-Aryl-, C₅-C₂₀-Heterocyclus- oder C₁-C₂₀-Alkylrest bedeutet,

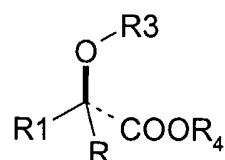
R₂ für H, C₁-C₂₀-Alkyl-, C₅-C₂₀-Aryl oder einen gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Halogen, C₁-C₆-Alkyl, Halo-C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Halo-C₁-C₆-Alkoxy, Aryloxy, Phenyl oder Benzyl substituierten C₁-C₂₀-Alkyl-, C₃-C₇-Heterocyclus-, Silyl-, C₅-C₂₀-Aryl-, C₅-C₂₀-Arylsulfonyl- oder C₁-C₂₀-Alkylsulfonylrest steht,

R₃ H oder eine O-Schutzgruppe sein kann und X Sauerstoff, Schwefel, Stickstoff oder Phosphor bedeutet, dadurch gekennzeichnet, dass

a) eine chirale Hydroxycarbonsäure oder ein chiraler Hydroxycarbonsäureester der Formel (II)

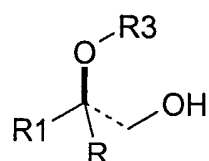


in der R und R₁ wie oben definiert sind und R₄ H oder eine C₁-C₆-Alkyl bedeutet, in einem organischen, aprotischen Lösungsmittel mit einer O-Schutzgruppenverbindung bei einer Temperatur von -20°C bis +90°C zu der Verbindung der Formel (III)



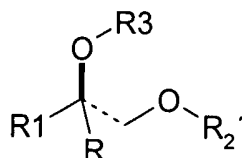
in der R, R₁ und R₄ wie oben definiert sind und R₃ die O-Schutzgruppe bedeutet umgesetzt wird, worauf

- b) die Verbindung der Formel (III) in einem organischen Lösungsmittel aus der Gruppe der Ether, Alkohole oder der Kohlenwasserstoffe mit einem Reduktionsmittel aus der Gruppe der Alkalibor- oder -aluminiumhydride bei einer Temperatur von -20°C bis +100°C zu der Verbindung der Formel (IV)



in der R und R₁ wie oben definiert sind und R₃ die O-Schutzgruppe bedeutet, reduziert wird, bei der sodann

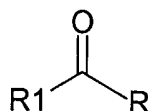
- c) gegebenenfalls entweder das Sauerstoffatom bei einer Temperatur von -20°C bis +100°C zuerst durch Umsetzung mit einer Sulfonsäureverbindung in Gegenwart einer Base aktiviert und anschließend durch einen Schwefelatom-, Stickstoffatom- oder Phosphoratom-hältigen Rest ausgetauscht wird, sodass eine Verbindung der Formel (I) erhalten wird, in der X S, N oder P bedeutet, R, R₁ und R₂ wie oben definiert sind und R₃ die O-Schutzgruppe ist oder
- d) gegebenenfalls durch Umsetzung mit einem Alkylierungs- oder Arylierungsreagens aus der Gruppe der Alkyl- oder Arylhalogenide, -sulfate oder sulfonate, Acylhalogenide, Silylhalogenide oder Aryldiazoniumsalze bei einer Temperatur von -20°C bis +100°C in eine Verbindung der Formel (V)



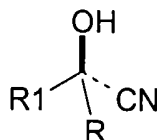
in der R und R1 wie oben definiert sind, R₂' C₁-C₂₀-Alkyl-, C₅-C₂₀-Aryl oder einen gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Halogen, C₁-C₆-Alkyl, Halo-C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Halo-C₁-C₆-Alkoxy, Aryloxy, Phenyl oder Benzyl substituierten C₁-C₂₀-Alkyl-, C₃-C₇-Heterocyclus-, Silyl-, C₅-C₂₀-Aryl-, C₅-C₂₀-Arylsulfonyl- oder C₁-C₂₀-Alkylsulfonylrest und R3 die O-Schutzgruppe bedeuten, überführt wird und

- e) im Anschluss an Schritt b), c) oder d) gegebenenfalls die O-Schutzgruppe bei einer Temperatur von -20°C bis +70°C mit einem Alkohol in Gegenwart einer Säure, oder mittels H₂/Pd oder basisch entfernt wird, sodass die gewünschten Endverbindungen der Formel (I), in der R3 H bedeutet, erhalten werden.

2. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I) gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass ein Aldehyd oder Keton der Formel (VI)



in der R und R1 wie in Anspruch 1 definiert sind, in einem organischen Lösungsmittel aus der Gruppe der Ether, Ketone oder der aromatischen Kohlenwasserstoffe bei einer Temperatur von -10 bis +50°C in Gegenwart eines Cyanidgruppenspendors und einer (S)- oder (R)-Hydroxynitrilase zu der Verbindung der Formel (VII)

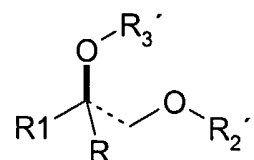


in der R und R1 wie oben definiert sind, umgesetzt wird, die anschließend mittels enzym-katalysierter Hydrolyse oder durch Hydrolyse mit HCl bei Temperaturen

von 10-100°C in die entsprechende chirale Hydroxycarbonsäure der Formel (II) oder

durch Umsetzung mit einem C₁-C₆-Alkohol in Gegenwart einer Säure bei einer Temperatur von 40°C bis zur Rückflusstemperatur, gegebenenfalls unter Druck, in den chiralen Hydroxycarbonsäureester der Formel (II) überführt wird, worauf die Schritte a) bis e) gemäß Anspruch 1 zur Herstellung der gewünschten Verbindung der Formel (I) durchgeführt werden.

3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die O-Schutzgruppe gegebenenfalls bereits vor Schritt d) entfernt wird, sodass die gebildete OH-Gruppe in Schritt d) gleichzeitig mit dem Alkylierungs- oder Arylierungsreagens reagiert, wodurch Verbindungen der Formel (VIII)



erhalten werden, in der R und R1 wie oben definiert sind und R₂' und R₃' gleich sind und C₁-C₂₀-Alkyl-, C₅-C₂₀-Aryl oder einen gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Halogen, C₁-C₆-Alkyl, Halo-C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Halo-C₁-C₆-Alkoxy, Aryloxy, Phenyl oder Benzyl substituierten C₁-C₂₀-Alkyl-, C₃-C₇-Heterocyclus-, Silyl-, C₅-C₂₀-Aryl-, C₅-C₂₀-Arylsulfonyl- oder C₁-C₂₀-Alkylsulfonylrest bedeuten.

4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass in Schritt a) als Schutzgruppen Schutzgruppen vom Ketal- oder Ethertyp oder Silylschutzgruppen in einer Menge von 1.0 bis 2 Äquivalenten eingesetzt werden.
5. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass in Schritt a) zur Beschleunigung der Umsetzung eine wasserfreie Mineralsäure oder eine Sulfonsäure als Katalysator in einer Menge von etwa 0.001 bis 0.05 Äquivalenten zugesetzt

wird und im Falle von Silylschutzgruppen eine Base in einer Menge von 1 bis 3 Moläquivalenten zugesetzt wird .

6. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass in Schritt b) als Lösungsmittel Ether aus der Gruppe Tetrahydrofuran oder Methyl-tert.butylether oder Kohlenwasserstoffe aus der Gruppe Toluol oder Heptan und im Falle von Alkaliborhydriden auch Alkohole aus der Gruppe Isopropanol oder Polyethylenglykole eingesetzt werden.
7. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Aktivierung in Schritt c) mittels 1.0 bis 2.0 Äquivalenten an einer Sulfonsäureverbindung aus der Gruppe Tosylchlorid oder -anhydrid, Methansulfonsäurechlorid oder -anhydrid, oder Trifluormethansulfonsäurechlorid oder -anhydrid in Gegenwart von 1.0 bis 2.0 Äquivalenten an einer organischen Stickstoffbase aus der Gruppe Triethylamin, Diisopropylethylamin oder 1,4-Diazabicyclo-[2,2,2]-octan erfolgt.
8. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass in Schritt c) im Anschluss an die Aktivierung die Umsetzung mit 1 bis 2 Äquivalenten einer S-, N- oder P-haltigen Verbindung aus der Gruppe der Sulfide, Thiole, sekundäre Amine oder Phosphinderivate oder deren Salze, die das Strukturelement X-R2 enthalten, erfolgt.
9. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass in Schritt d) 1.0 bis 4.0 Äquivalente an Alkylierungs- oder Arylierungsreagens aus der Gruppe der Alkyl- oder Arylhalogenide, -sulfate oder sulfonate eingesetzt werden.
10. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass Schritt d) in Gegenwart von 1.0 bis 4.0 Äquivalenten an einer nicht nukleophilen Base oder von wässriger NaOH unter Phasentransferkatalyse erfolgt.

11. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die saure O-Schutzgruppenentfernung mittels 2 bis 10 Äquivalenten an C₁-C₆-Alkohol in Gegenwart von 0.005 bis 0.5 Äquivalenten einer Säure aus der Gruppe Schwefelsäure, oder Sulfonsäure erfolgt.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP2004/004941

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07B53/00 C07D309/12 C07C43/178 C12P13/00

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07B C07C C07D C12P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,Y	M. KAMEYAMA ET AL: "Asymmetric radical reaction in the coordination sphere. 2. Asymmetric addition of alkane- and arenesulfonyl chlorides to olefins catalyzed by a ruthenium(II)-phosphine complex with chiral ligands" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 52, no. 15, 24 July 1987 (1987-07-24), pages 3312-3316, XP002273126 page 3315 ----- -/--	1-11

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☐ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

7 October 2004

Date of mailing of the international search report

14/10/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Wright, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP2004/004941

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,Y	S. L. BUCHWALD ET AL: "Stereochemical evidence for pseudorotation in the reaction of a phosphoric monoester" JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, vol. 106, no. 17, 22 August 1984 (1984-08-22), pages 4916-4922, XP002087111 page 4917, column 2 - page 4918, column 1 -----	1-11
Y	H. GRIENGL ET AL: "Enzyme catalysed formation of (S)-cyanohydrins derived from aldehydes and ketones in a biphasic solvent system" TETRAHEDRON, vol. 54, 26 November 1998 (1998-11-26), pages 14477-14486, XP004141712 page 14479 - page 14480 -----	2

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/004941

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07B53/00 C07D309/12 C07C43/178 C12P13/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07B C07C C07D C12P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie ^o	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X,Y	M. KAMEYAMA ET AL: "Asymmetric radical reaction in the coordination sphere. 2. Asymmetric addition of alkane- and arenesulfonyl chlorides to olefins catalyzed by a ruthenium(II)-phosphine complex with chiral ligands" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, Bd. 52, Nr. 15, 24. Juli 1987 (1987-07-24), Seiten 3312-3316, XP002273126 Seite 3315 ----- -/--	1-11

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen☐ Siehe Anhang Patentfamilie^o Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :^A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist^E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist^L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)^O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht^P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist^T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist^X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden^Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist[&]* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

7. Oktober 2004

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

14/10/2004

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Wright, M

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X,Y	S. L. BUCHWALD ET AL: "Stereochemical evidence for pseudorotation in the reaction of a phosphoric monoester" JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, Bd. 106, Nr. 17, 22. August 1984 (1984-08-22), Seiten 4916-4922, XP002087111 Seite 4917, Spalte 2 - Seite 4918, Spalte 1 -----	1-11
Y	H. GRIENGL ET AL: "Enzyme catalysed formation of (S)-cyanohydrins derived from aldehydes and ketones in a biphasic solvent system" TETRAHEDRON, Bd. 54, 26. November 1998 (1998-11-26), Seiten 14477-14486, XP004141712 Seite 14479 - Seite 14480 -----	2