

(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  
12. April 2001 (12.04.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 01/25215 A2

- (51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: C07D 233/38, 491/048 (81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, 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, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/09636
- (22) Internationales Anmeldedatum:  
2. Oktober 2000 (02.10.2000)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch (84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität:  
199 47 953.4 6. Oktober 1999 (06.10.1999) DE

(71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US*): MERCK PATENT GMBH [DE/DE]; Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).

**Veröffentlicht:**

— Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): SCHWARZ, Michael [DE/DE]; Riedbahnstrasse 43 c, 64331 Weiterstadt (DE). ECKSTEIN, Jürgen [DE/DE]; Alte Bahnhofstrasse 34, 64380 Rossdorf (DE).

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.

(74) Gemeinsamer Vertreter: MERCK PATENT GMBH; Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).

WO 01/25215 A2

(54) Title: METHOD FOR SELECTIVELY DISSOCIATING CYCLIC CARBOXYLIC ACID ANHYDRIDES

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR SELEKTIVEN SPALTUNG CYCLISCHER CARBONSÄUREANHYDRIDE

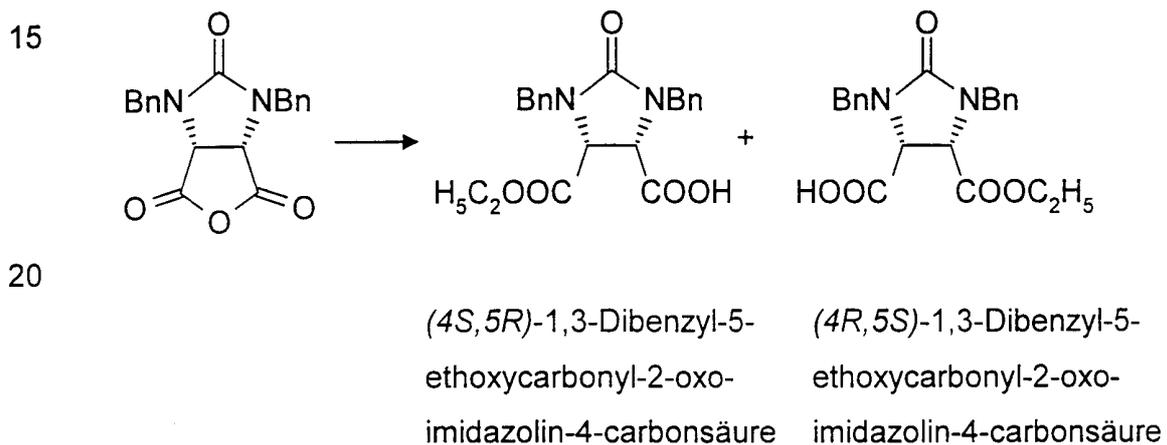
(57) Abstract: The invention relates to a method for selectively dissociating cyclic carboxylic acid anhydrides. According to the inventive method, a chiral amino alcohol with a tertiary amino group that may have a partially or completely bridged structure is used as the chiral auxiliary reagent.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur selektiven Spaltung cyclischer Carbonsäureanhydride, wobei als chirales Hilfsreagenz ein chiraler Aminoalkohol mit einer tertiären Aminogruppe, welche auch in einer teilweise oder vollständig überbrückten Struktur vorliegen kann, verwendet wird.

### Verfahren zur selektiven Spaltung cyclischer Carbonsäureanhydride

5 Die vorliegende Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur selektiven  
Öffnung von cyclischen Carbonsäureanhydriden, insbesondere von  
(4*S*,5*R*)-1,3-Dibenzyl-1*H*-furo[3,4-*d*]imidazol-2,4,6-trion, einem Zwischen-  
produkt in der Biotinsynthese.

10 Ein sehr wichtiger Zwischenschritt bei der Biotinsynthese ist die Öffnung  
des 'Anhydrids' (4*S*,5*R*)-1,3-Dibenzyl-1*H*-furo[3,4-*d*]imidazol-2,4,6-trion mit  
Alkohol zum racemischen Halbester.



25 Bn: Benzyl

Aus der Mischung der Enantiomeren wird der gewünschte Halbester  
[(4*S*,5*R*)-1,3-Dibenzyl-5-ethoxycarbonyl-2-oxo-imidazolin-4-carbonsäure]  
30 durch Racematspaltung mit Ephedrin isoliert. Anschließend wird die  
Esterfunktion mit Borhydrid zur Hydroxymethylgruppe reduziert und sauer  
der Ring zum 'Lacton' (3*aS*,6*aR*)-1,3-Dibenzyl-dihydro-1*H*-furo[3,4-*d*]imi-  
dazol-2,4-dion geschlossen. Dieses optisch aktive Lacton ist - wie schon  
35 erwähnt - ein bekanntes und wertvolles Zwischenprodukt in der Synthese  
von (+)-Biotin sowie von Derivaten und verwandten Verbindungen hiervon.

Das unerwünschte Enantiomere wird durch Verseifung der Estergruppe und Umsetzung der Dicarbonsäure zum 'Anhydrid' wieder in den Synthesezyklus eingeschleust.

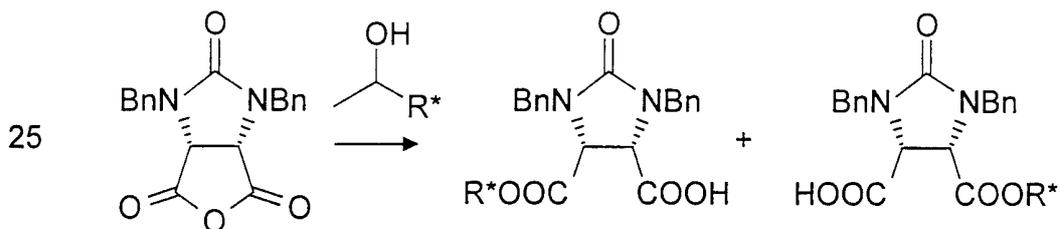
5

Der Durchsatz dieser Synthesesequenz kann erheblich verbessert werden, wenn die Umsetzung des 'Anhydrids' mit dem Reagenz selektiv verläuft, d.h. eines der beiden möglichen Produkte bevorzugt gebildet wird. Bei entsprechend hoher Selektivität ist eine Rückführung des unerwünschten Ringöffnungsprodukts nicht mehr notwendig, so dass die Bearbeitungsdauer der Umsetzung deutlich kürzer wird.

10

Entsprechende Verfahren sind aus der Patentliteratur bereits bekannt. So wird z.B. von Hoffmann-La Roche in der EP 0 161 580 die Umsetzung des 'Anhydrids' mit chiralen sekundären Alkoholen des Typs  $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{R}$  in Tetrahydrofuran beschrieben. Dabei wird der (4*S*,5*R*)-Halbester bevorzugt gebildet, der - wie oben beschrieben - zum 'Lacton' weiter umgesetzt werden kann.

20

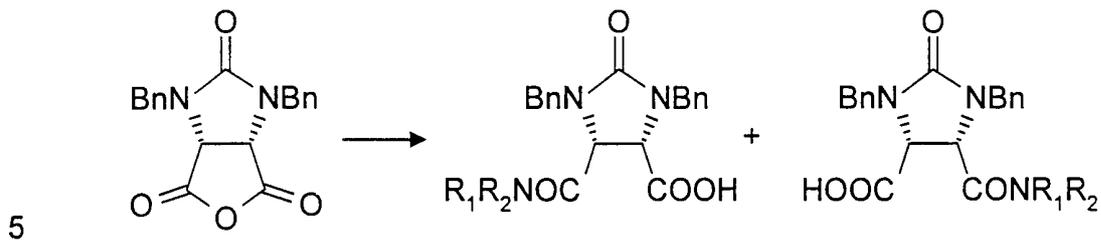


Bn: Benzyl

30

Ein weiteres Verfahren wird von Sumitomo in der EP 0 044 158 beschrieben. Hierbei erfolgt die Ringöffnung mit chiralen sekundären Aminen des Typs  $\text{HNR}^1\text{R}^2$ .

35



Bn: Benzyl

10 Für die Umsetzung zum 'Lacton' muß die freie Carbonsäuregruppe der Zwischenverbindung zuerst noch mit einem Alkohol verestert werden, bevor durch Reduktion mit Borhydriden und anschließender saurer Cyclisierung das 'Lacton' erhalten werden kann.

15 Beide Verfahren haben spezifische Nachteile: Beim Verfahren von Hoffmann-La Roche befinden sich nach Beendigung der Lactonsynthese das Reaktionsprodukt 'Lacton' und das chirale Hilfsreagenz beide in der organischen Phase und müssen voneinander abgetrennt werden.

20 Dieses Problem besteht beim Sumitomo-Verfahren nicht. Da es sich bei dem chiralen Hilfsreagenz um ein Amin handelt, wird es bei der sauren Cyclisierung protoniert und findet sich nach der Aufarbeitung in der Wasserphase, während das 'Lacton' in der organischen Phase abgetrennt wird. Der Nachteil des Verfahrens liegt vielmehr in der Notwendigkeit, dass in einer zusätzlichen Stufe die freie Carbonsäure verestert werden muß. Zudem läßt sich eine Amidbindung schwieriger spalten als eine Esterbindung, so dass bei der sauren Cyclisierung zum 'Lacton' drastischere Bedingungen eingesetzt werden müssen, die zu einer verstärkten Bildung von Nebenprodukten führen können.

25

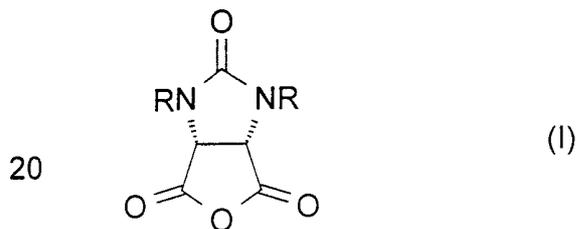
30

35 Somit besteht nach wie vor die Nachfrage nach einem Verfahren zur selektiven Spaltung dieses Anydrids, das einfach und effektiv durch-

zuführen ist und welches das gewünschte Ringöffnungsprodukt in guten Ausbeuten mit hoher optischer Reinheit liefert.

5  
Überraschend wurde nun gefunden, dass bei Verwendung von substituierten 2-Aminoalkoholen mit tertiärer Aminogruppe in einem geeigneten Lösungsmittel eine sehr hohe Selektivität für ein Ringöffnungsprodukt erzielt werden kann. Im Prinzip sind für das erfindungsgemäße Verfahren alle Verbindungen geeignet, die eine primäre, sekundäre oder tertiäre Alkoholfunktion und eine tertiäre Aminogruppe  
10  
enthalten.

Gegenstand der Erfindung ist daher ein Verfahren zur selektiven Spaltung  
15  
von Cycloanhydriden der Formel I



worin

25

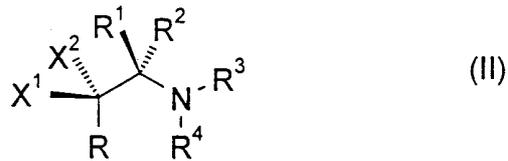
R Benzyl, Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen oder Aryl bedeutet,

zu den entsprechenden Halbestern, dadurch gekennzeichnet, dass man die Verbindung der Formel I  
30

30

a) mit einem chiralen Aminoalkohol der allgemeinen Formel II

35



5

worin

10

$X^1$  und  $X^2$  jeweils R oder OH bedeuten, mit der Maßgabe, dass  $X^1$  ungleich  $X^2$  ist und einer der beiden Reste OH bedeutet,

15

R,  $R^1$  und

$R^2$

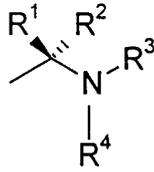
20

jeweils H, Alkyl mit 1-12 C-Atomen, unsubstituiertes oder substituiertes Cycloalkyl mit 3-8 C-Atomen, Alkenyl, Aryl, Arylalkyl, Heteroaryl, Heteroarylalkyl und kondensierte Systeme, und R und  $R^1$  oder R und  $R^2$  zusammen auch unsubstituiertes oder substituiertes Cycloalkyl mit 5-8 C-Atomen, bedeuten, worin auch ein oder zwei O, N und/oder S-Atome enthalten sein können und welches auch teilweise oder vollständig ungesättigt vorliegen kann, und wobei die Substituenten Alkyl, Alkenyl, Alkoxy, Aryl, Aryloxy, Dialkylamin oder allgemein aprotische Reste sein können, mit der Maßgabe, dass mindestens einer der Reste R,  $R^1$  und  $R^2$  ein unsubstituiertes oder substituiertes Cycloalkyl, Alkenyl, Heteroaryl, Heteroarylalkyl oder ein kondensiertes System bedeutet, oder R und  $R^1$  oder R und  $R^2$  zusammen auch unsubstituiertes oder substituiertes Cycloalkyl mit 5-8 C-Atomen bedeuten, wie voranstehend beschrieben,

25

30

35



5

falls nicht eine

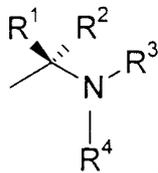
nachstehend beschriebene teilweise oder vollständig verknüpfte Struktur bedeutet,

10

$R^3$  und  $R^4$  jeweils Alkyl mit 1-12 C-Atomen, unsubstituiertes oder substituiertes Cycloalkyl mit 3-8 C-Atomen, Alkenyl, Aryl, Arylalkyl, Heteroaryl, Heteroarylalkyl und kondensierte Systeme, mit den bei R beschriebenen möglichen Substituenten,

15

bedeuten, und



20

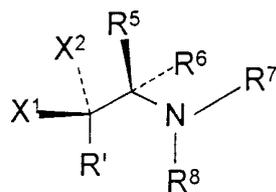
eine teilweise oder vollständig verknüpfte Struktur bedeuten kann, die substituiert sein kann und worin die Substituenten Alkyl, Alkoxy, Alkenyl, Aryl, Aryloxy, Dialkylamino und andere aprotische Reste sein können,

25

in einem inerten Lösungsmittel, oder

b) mit einem chiralen Aminoalkohol der allgemeinen Formel III

30



(III)

35

worin

5  $X^1$  und  $X^2$  jeweils R' oder OH bedeuten, mit der Maßgabe, dass  $X^1$  ungleich  $X^2$  ist und einer der beiden Reste OH bedeutet,

$R^1$ ,  $R^5$  und  $R^6$  jeweils H, Alkyl mit 1-12 C-Atomen oder Aryl, welches durch Alkyl oder Alkoxy substituiert sein kann, und

10  $R^7$  und  $R^8$  jeweils Alkyl mit 1-12 C-Atomen oder Aryl, welches durch Alkyl oder Alkoxy substituiert sein kann,

15 bedeuten,

in Toluol, Benzol oder Xylol bei Temperaturen von 15° bis 35°C,

20 in hoher Selektivität zu einem Diastereomeren umsetzt, und gegebenenfalls anschließend den Halbestere mit Borhydrid reduziert und dann der Ring zum entsprechenden Lacton geschlossen wird.

25 Wenn  $X^1$  oder  $X^2$  die Bedeutung von R oder R' besitzen, können die beiden Reste  $X^1$  und R oder  $X^2$  und R oder  $X^1$  und R' oder  $X^2$  und R' unterschiedliche Bedeutung besitzen.

30 In den vor- und nachstehenden Formeln bedeutet Alkyl jeweils geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 12 C-Atomen, vorzugsweise mit 1 bis 8 C-Atomen, und bedeutet demnach bevorzugt Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, Pentyl, Hexyl, Heptyl oder auch Octyl. Insbesondere bevorzugt bedeutet Alkyl in den vor- und nachstehenden Formeln jeweils geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 4 C-  
35 Atomen.

Cycloalkyl bedeutet Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl oder auch Cyclooctyl, welche auch substituiert vorliegen können.

5 Als Substituenten in den vor- und nachstehenden Gruppen kommen vorzugsweise Alkyl, Alkoxy, Alkenyl, Aryl oder Aryloxy, Dialkylamino und andere aprotische Reste in Frage. Insbesondere bevorzugt sind dabei Substituenten wie Methyl, Ethyl, Methoxy, Ethoxy, Ethenyl, Propenyl,  
10 Phenyl, Phenoxy, Dimethylamino oder auch Diethylamino.

Alkenyl bedeutet vorzugsweise Ethenyl, Propenyl, Butenyl oder Pentenyl, Aryl bedeutet vorzugsweise Phenyl und Arylalkyl hat vorzugsweise die  
15 Bedeutung von Benzyl oder Phenethyl.

Heteroaryl bedeutet vorzugsweise Pyridinyl, Pyrimidinyl und ähnliche Ringe mit Heteroatomen, Heteroarylalkyl bedeutet folglich dann  
20 Pyridinylmethyl, Pyrimidinylmethyl und ähnliches.

Als kondensierte Systeme kommen vorzugsweise die Reste Naphthyl, Biphenyl, Chinolinyl oder auch Cinnolinyl und ähnliche Systeme in Betracht.  
25

Alle diese Gruppen können unsubstituiert oder substituiert vorliegen, wobei als Substituenten die vorstehend beschriebenen Reste bevorzugt in Frage kommen.  
30

R in Formel II bedeutet vorzugsweise Aryl, Heteroaryl und kondensierte Aromaten, gegebenenfalls mit Substituenten wie Alkyl, Alkenyl, Alkoxy, Aryl, Aryloxy oder Dialkylamino.  
35

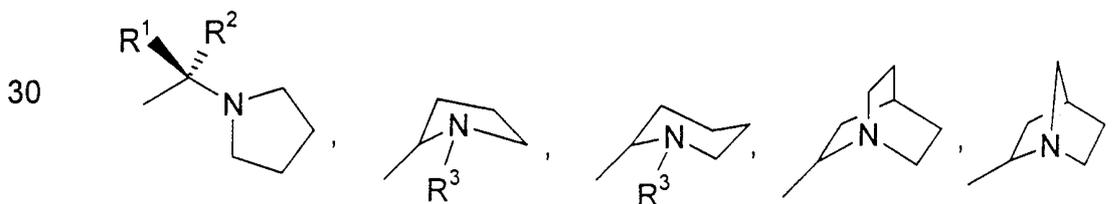
R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> bedeuten vorzugsweise H oder geradkettiges Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen.

R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> bedeuten ebenfalls vorzugsweise die für R, R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> genannten Gruppen, jedoch nicht H.

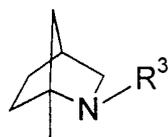
5 Desweiteren sind für das erfindungsgemäße Verfahren beispielsweise auch solche chirale Hilfsstoffe geeignet, in denen R und R<sup>1</sup> oder R und R<sup>2</sup> zusammen auch unsubstituiertes oder substituiertes Cycloalkyl mit 5-8 C-Atomen, vorzugsweise mit 6-8 C-Atomen, bedeuten, und insbesondere die Bedeutung Cyclohexyl besitzen.

10 In diesen Cycloalkylgruppen ist es auch möglich, dass ein oder zwei, vorzugsweise nicht benachbarte CH<sub>2</sub>-Gruppen durch O-, S- und/oder N-Atome ersetzt sind, und beispielweise Piperidinyll oder Dioxanyl bedeuten. Ferner können diese Cycloalkylgruppen auch teilweise oder vollständig ungesättigt vorliegen, also beispielsweise Cyclohexenyl bedeuten.

20 Weiterhin sind für das erfindungsgemäße Verfahren beispielsweise auch solche chirale Hilfsstoffe geeignet, in denen zwei oder mehrere, vorzugsweise 2 oder 3 der Reste R<sup>1</sup> bis R<sup>4</sup> miteinander verknüpft sind. Beispiele solcher chiralen Hilfsstoffe sind Verbindungen, in denen der Rest



35



5

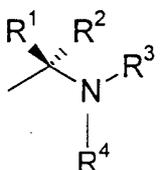
$R^1$  und  $R^2$  besitzen die oben angegebene Bedeutung.  $R^3$  bedeutet dabei vorzugsweise Alkyl oder Alkenyl, insbesondere mit bis zu 4 C-Atomen.

10

An anderen Stellen der Ringsysteme sind jedoch auch weitere Substituenten möglich. Als Substituenten in den Ringsystemen kommen vorzugsweise Alkyl, Alkoxy, Alkenyl, Aryl, Aryloxy, Dialkylamino und andere aprotische Reste in Frage. Insbesondere bevorzugt sind dabei Substituenten wie Methyl, Ethyl, Methoxy, Ethoxy, Ethenyl, Propenyl,

15

Phenyl, Phenoxy, Dimethylamino oder auch Diethylamino.

Falls der Rest  eine teilweise oder vollständig verknüpfte

20

Struktur bedeutet, haben die anderen Reste vorzugsweise folgende Bedeutung:

25

R Aryl, Heteroaryl und kondensierte Aromaten, wobei diese Gruppen auch substituiert sein können durch Alkyl, Alkenyl, Alkoxy, Aryloxy, Dialkylamino und allgemein aprotische Reste,

30

$R^1$  und  $R^2$  jeweils H, Alkyl mit 1-4 C-Atomen,

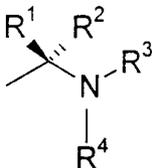
$R^3$  und  $R^4$  jeweils Alkyl mit 1-4 C-Atomen, und

35

R und R<sup>1</sup>

oder

R und R<sup>2</sup> zusammen auch unsubstituiertes oder substituiertes  
 5 Cycloalkyl mit 5-8 C-Atomen, worin auch ein oder zwei  
 O-, N- und/oder S-Atome enthalten sein können und welches  
 auch teilweise oder vollständig ungesättigt vorliegen kann,  
 und wobei die Substituenten Alkyl, Alkenyl, Alkoxy, Aryl,  
 10 Aryloxy, Dialkylamin oder allgemein aprotische Reste sein  
 können.

Falls der Rest  nicht eine vorstehend beschriebene teilweise  
 15 oder vollständig verknüpfte Struktur bedeutet, besteht die Maßgabe, dass  
 dann mindestens einer der Reste R, R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> ein unsubstituiertes oder  
 substituiertes Cycloalkyl, Alkenyl, Heteroaryl, Heteroarylalkyl oder ein  
 20 kondensiertes System bedeutet oder R und R<sup>1</sup> oder R und R<sup>2</sup> zusammen  
 auch unsubstituiertes oder substituiertes Cycloalkyl mit 5-8 C-Atomen, wie  
 voranstehend beschrieben, bedeuten. Ist diese Maßgabe nicht erfüllt,  
 dann fallen die Substanzen unter die Formel III.

25 In Formel III bedeuten R', R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> jeweils vorzugsweise H, Alkyl mit 1-4  
 C-Atomen oder Aryl, welches durch Alkyl oder Alkoxy substituiert sein  
 kann, und R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> jeweils bevorzugt Alkyl mit 1-4 C-Atomen oder Aryl,  
 welches durch Alkyl oder Alkoxy substituiert sein kann.

30 Demnach bedeuten R', R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> insbesondere bevorzugt Methyl, Ethyl,  
 Propyl, Isopropyl oder Butyl, Phenyl, Benzyl, TolyI oder Methoxyphenyl.

35

Das erfindungsgemäße Verfahren wird mit den chiralen Hilfsreagenzien der Formel II vorzugsweise in einem inerten Lösungsmittel durchgeführt bei Temperaturen zwischen 0°C und dem Siedepunkt des verwendeten Lösungsmittels, insbesondere bevorzugt zwischen 20° und 50°C.

5

Als Lösungsmittel kommen dabei alle bekannten, inerten Lösungsmittel in Frage. Vorzugsweise werden Lösungsmittel wie Benzol, Toluol, Xylol, Ethylbenzol, Tetrahydrofuran, Dioxan oder andere Ether, Methylenchlorid, Chloroform oder auch Essigester eingesetzt. Insbesondere bevorzugt sind die Lösungsmittel Toluol, Benzol oder Tetrahydrofuran.

10

Bezüglich der Hilfsreagenzien der Formel III wurde überraschenderweise gefunden, dass mit diesen Verbindungen eine höhere Selektivität eines Diastereomeren erzielt werden kann, wenn hier das Verfahren in Toluol, Benzol oder Xylol bei Temperaturen zwischen 15° und 35°C durchgeführt wird.

15

Aus der japanischen Patentanmeldung JP 58055464 ist die Verwendung der chiralen Aminoalkohole der Formel III zur Herstellung von optisch aktiven 2-Oxoimidazolidinderivaten (durch Ringöffnung eines Carbonsäureanhydrids) bekannt. Das in dieser Erfindung in Variante b) beschriebene Verfahren stellt jedoch eine Auswählerfindung im Hinblick auf dieses Dokument dar.

20

25

Wie aus den Beispielen in der japanischen Anmeldung zu erkennen ist, wird die Reaktion in Tetrahydrofuran durchgeführt, vorzugsweise bei möglichst tiefen Temperaturen (um den Gefrierpunkt und darunter). Beide Edukte werden dabei in der Apparatur vorgelegt und THF als Lösungsmittel bei 4°C zugegeben, als chirales Hilfsreagenz wird (1R,2S)-2-Dimethylamino-1-phenyl-propanol verwendet. Danach wird auf -4°C abgekühlt und die Reaktion ca. 16 Stunden bei dieser Temperatur

30

35

weitergeführt. Der gewünschte Halbester wird dabei in einer optischen Reinheit von nur 61 %ee erhalten.

5 In der vorliegenden Erfindung wurde jedoch überraschenderweise gefunden, dass die Durchführung der Reaktion bei erhöhten Temperaturen und in den Lösungsmitteln Toluol, Benzol oder Xylol eine signifikant bessere Differenzierung von beispielsweise 91:9 zugunsten des gewünschten diastereomeren Produktes und respektive eine optische  
10 Reinheit von 82 %ee des synthetisierten Halbesters ergibt (vgl. dazu Beispiel 2B).

Diese optimierte Verfahrensweise ist nicht aus der Beschreibung der japanischen Anmeldung zu entnehmen.  
15

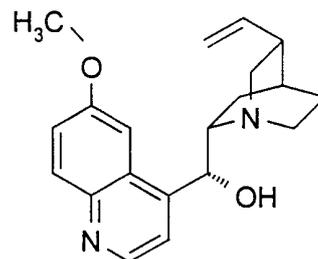
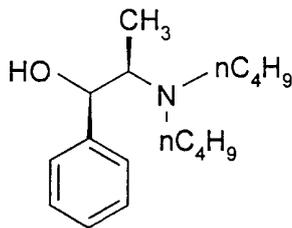
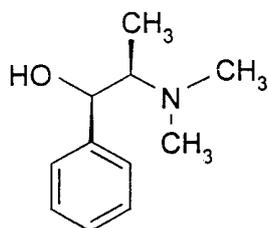
Bei beiden Varianten des erfindungsgemäßen Verfahrens wird das entsprechende Anhydrid im Lösungsmittel suspendiert oder gelöst, anschließend gibt man das chirale Hilfsreagenz, gelöst im gleichen  
20 Lösungsmittel, langsam zu. Die Reaktionszeiten bewegen sich zwischen 2 Stunden und 3 Tagen, vorzugsweise zwischen 2 und 20 Stunden.

Geeignete Verhältnisse von chiralem Hilfsreagenz zu Edukt liegen zwischen 0,9 und 1,5 Äquivalenten Hilfsreagenz. Bevorzugte Verhältnisse liegen zwischen 1,0 und 1,2 Äquivalenten.  
25

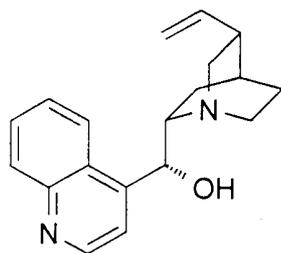
Besonders bevorzugte chirale Hilfsstoffe für das erfindungsgemäße Verfahren sind ausgewählt aus folgenden Verbindungen:  
30

(+)-(1S,2R)-2-Dimethylamino-1-phenyl-1-propanol oder auch (+)-N-Methyl-ephedrin genannt, (-)-N-Methyl-ephedrin, (1R,2S)-(-)-2-(N,N-Di-n-butyl-)amino-1-phenyl-1-propanol sowie (-)-Chinin und (-)-Cinchonidin mit  
35 den folgenden Formeln:

5



10



15

Ferner geeignet sind auch (2S)-(-)-2-Hydroxymethyl-1-methyl-pyrrolidin, (+)-Cinchonin oder 1-Hydroxy-2-pyrrolidino-cyclohexan, ferner auch (+)-Chinidin.

20

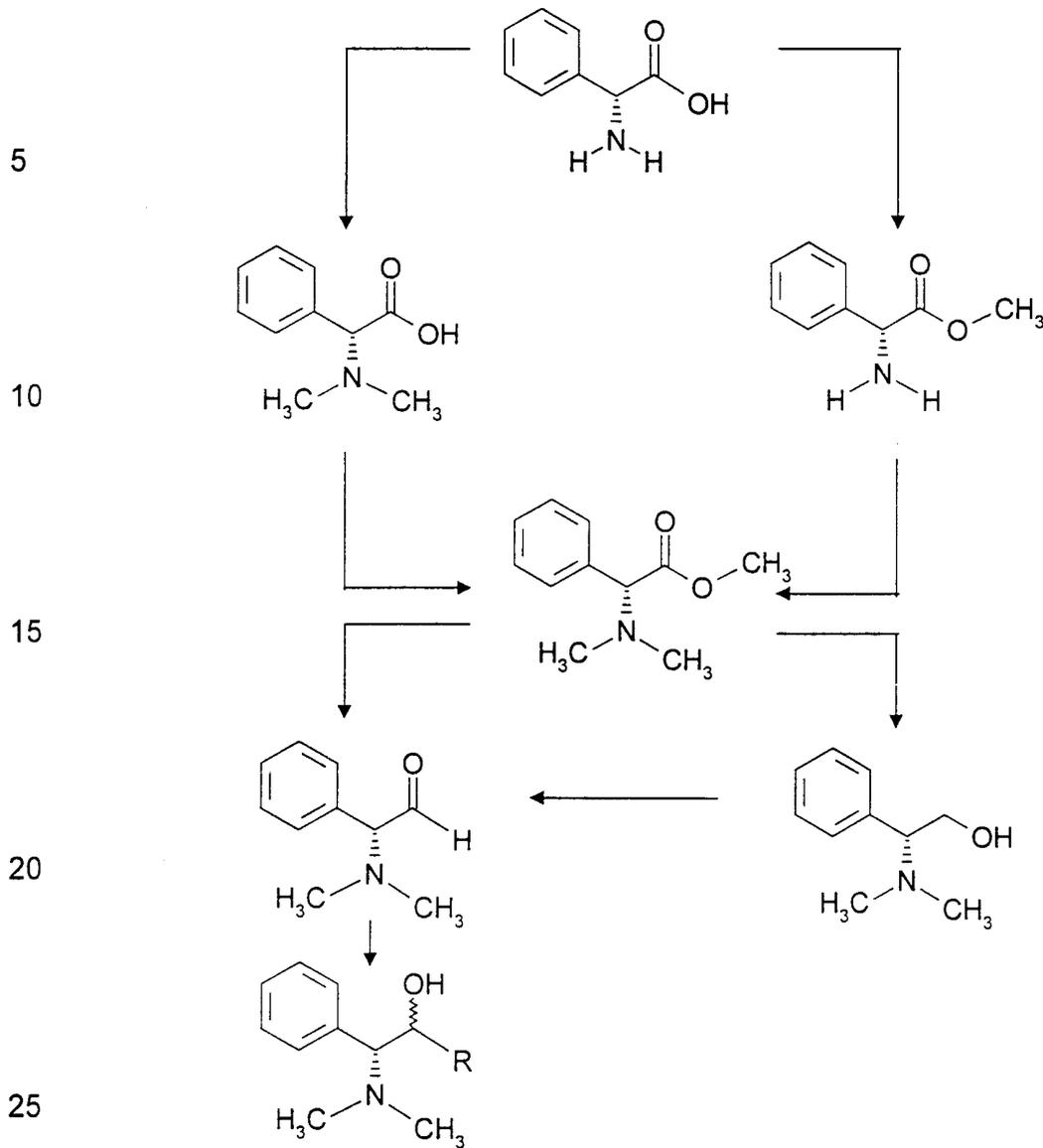
Die chiralen Hilfsreagenzien der Formel II oder III lassen sich beispielsweise auch aus natürlichen oder unnatürlichen Aminosäuren herstellen.

25

Im folgenden Syntheschema 1 sind die möglichen Umsetzungen am Beispiel von (1R)-(-)-1-Amino-1-phenylethansäure [D-Phenylglycin] beschrieben, ohne dass dies eine Einschränkung auf diese spezielle Aminosäure bedeuten soll.

30

35

Schema 1

Die freie Aminosäure kann in einem ersten Schritt mit Formaldehyd/H<sub>2</sub>/Pt  
 (King, J. A.; McMillan, F. H. J. Am. Chem. Soc. **1951**, 73, 4451 - 4453) in  
 die N,N-Dimethyl-Verbindung überführt und in Alkoholen unter saurer  
 Katalyse verestert werden (Davtyan, S. M.; Papayan, G. L.; Chachoyan, A.  
 M.; Samvelyan, K. G. Pharm. Chem. J. **1982**, 16, 517).

Alternativ kann auch zuerst die Veresterung (Cohen, A.; Bergmann, E. D. Tetrahedron **1966**, 22, 3545 - 3547 und Klyne, W.; Scopes, P. M.; Thomas, R. N.; Dahn, H. Helv. Chim. Acta **1971**, 54, 2420 - 2430) erfolgen und die reduktive Alkylierung mit Formaldehyd/H<sub>2</sub>/Pd (Bowman, R. E.; Stroud, H. H. J. Chem. Soc. **1950**, 1342 - 1345) oder höheren Alkanalen (Bowman, R. E. J. Chem. Soc. **1950**, 1346 - 1349) erfolgen.

Im Schema nicht aufgeführt ist die Möglichkeit, Aminosäuren mit NaBH<sub>4</sub> (Abiko, A.; Masamune, S. Tetrahedron Lett. **1992**, 33, 5517 - 5518) oder LiAlH<sub>4</sub> (Dieter, R. K.; Deo, N.; Lagu, B.; Dieter, J. W. J. Org. Chem. **1992**, 57, 1663 - 1671) zu 2-Amino-ethanolen zu reduzieren und dann diese Verbindungen reduktiv zu alkylieren (Dieter, R. K.; Deo, N.; Lagu, B.; Dieter, J. W. J. Org. Chem. **1992**, 57, 1663 - 1671).

Eine alternative Alkylierung mit  $\omega$ -Halogencarbonsäurechloriden (Okawara, T.; Matsuda, T.; Noguchi, Y.; Furukawa, M. Chem. Pharm. Bull. 1982, 30, 1574 - 1578) führt zu Pyrrolidiny- bzw. Piperidiny-aminosäuren.

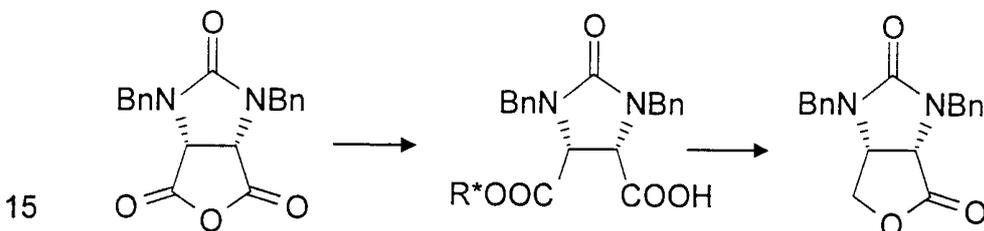
Der N,N-Dialkyl-aminosäure-ester kann durch partielle Reduktion mit DiBAIH (Dondoni, A.; Perrone, D.; Merino, P. J. Org. Chem. **1995**, 60, 8074 - 8080) oder vollständige Reduktion mit LiAlH<sub>4</sub> und Swern-Oxidation (Génisson, Y.; Mehmandoust, M.; Marazano, C.; Das, B. C. Heterocycles **1994**, 39, 811 - 818) des resultierenden Alkohols in N,N-Dialkyl-aminoaldehyde überführt werden.

Die N,N-Dialkyl-aminoaldehyde lassen sich mit Dialkylzink (Andrés, J. M.; Barrio, R.; Martinez, M. A.; Pedrosa, R.; Pérez-Encabo, A. J. Org. Chem. **1996**, 61, 4210) in *syn*-substituierte Aminoalkohole überführen. Andere organometallische Reagenzien liefern bevorzugt die *anti*-Konfiguration.

Beim erfindungsgemäßen Verfahren kann die erhaltene Mischung der diastereomeren Halbestere durch HPLC auf Selektivität geprüft werden. Die Halbestere brauchen nicht erst isoliert werden, sondern können gegebenenfalls gleich in situ durch Reduktion der Esterfunktion und Cyclisierung zum 'Lacton' weiter verarbeitet werden. Auch hier kann dann die Reinheit durch HPLC an einer chiralen Säule nach bekannten Methoden überprüft werden. Dadurch wird auch bewiesen, dass die chirale Information in den Umsetzungen zum 'Lacton' wie erwartet weitergegeben wird.

5

10



Bn: Benzyl

20 Mit den erfindungsgemäßen chiralen Hilfsreagenzien können die oben genannten Nachteile der Konkurrenzverfahren vermieden werden. Die in den genannten Strukturen vorliegende Kombination aus vorzugsweise einer primären oder sekundären Alkoholfunktion und einer tertiären Aminogruppe ermöglicht bei der Reaktion mit dem 'Anhydrid' nur die Bildung einer Esterbindung. Die Aminogruppe kann allerdings protoniert werden, so dass davon ausgegangen werden kann, dass der Halbestere als inneres Salz vorliegt. Durch die Reduktion mit Borhydrid wird formal die Esterbindung gespalten und das chirale Hilfsreagenz unverändert freigesetzt. Unter den Bedingungen der sauren Cyclisierung zum 'Lacton' wird das chirale Hilfsreagenz protoniert und bei der Aufarbeitung in die Wasserphase überführt. Auf diese Weise ist eine einfache Abtrennung und Wiedergewinnung der Hilfsstufe möglich.

35

Die für das erfindungsgemäße Verfahren geeigneten Lösungsmittel sind abhängig vom gewählten Reagenz, wie es auch in den unterschiedlichen Varianten a) und b) des Verfahrens beschrieben ist. Beispielsweise liefern die (1R,2S)-N,N-Dialkyl-ephedrine in Toluol signifikant bessere Ergebnisse als in THF. Die Umsetzungen mit (-)-Chinin verlaufen sowohl in THF als in Toluol mit etwa vergleichbaren Ergebnissen.

Aus den Beispielen ist ersichtlich, dass die gewünschten Produkte in hoher Selektivität zu erhalten sind. Stets erhält man ein Verhältnis der beiden Halbestere zueinander, welches höher als 70:30 liegt.

Mit den hier beschriebenen, erfindungsgemäßen Verfahrensvarianten stehen nun einfach durchführbare und effektive Methoden zur selektiven Ringöffnung von Cyclocarbonsäureanhydriden, insbesondere zur Öffnung des (4S,5R)-1,3-Dibenzyl-1H-furo[3,4-d]imidazol-2,4,6-trions zu einem gewünschten Halbestere im Rahmen der Biotin-Synthese, zur Verfügung.

Die Verwendung des erfindungsgemäßen Verfahrens zur vorstehend beschriebenen selektiven Spaltung des (4S,5R)-1,3-Dibenzyl-1H-furo[3,4-d]imidazol-2,4,6-trions ist ebenfalls Gegenstand der Erfindung.

Auch ohne weitere Ausführungen wird davon ausgegangen, dass ein Fachmann die obige Beschreibung in weitestem Umfang nutzen kann. Die bevorzugten Ausführungsformen sind deswegen lediglich als beschreibende, keineswegs als in irgendeiner Weise limitierende Offenbarung aufzufassen.

Die vollständige Offenbarung aller vor- und nachstehend aufgeführten Anmeldungen und Veröffentlichungen sind durch Bezugnahme in diese Anmeldung eingeführt.

Nachfolgend sind Beispiele aufgeführt, die die Erfindung erläutern sollen ohne sie zu begrenzen.

### Beispiele

5

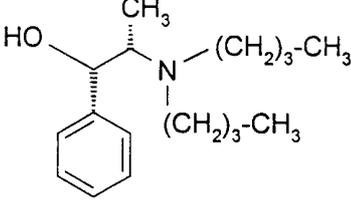
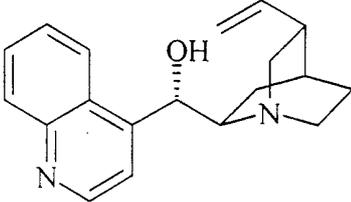
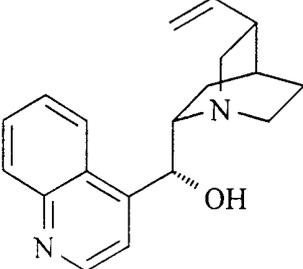
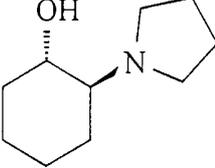
In den folgenden Beispielen wird jeweils das Anhydrid (4*S*,5*R*)-1,3-Dibenzyl-1*H*-furo[3,4-*d*]imidazol-2,4,6-trion eingesetzt.

10

Als Beispiele für die chiralen Hilfsreagenzien für das erfindungsgemäße Verfahren wurden die folgenden Verbindungen untersucht:

Nr.	Bezeichnung	Struktur
15	1 (+)-N-Methyl-ephedrin  (+)-(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> )-2-Dimethylamino-1-phenyl-1-propanol	
20	2 (-)-N-Methyl-ephedrin  (-)-(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> )-2-Dimethylamino-1-phenyl-1-propanol	
30	3 (-)-Chinin  6'-Methoxy-cinchonan-6-ol	

35

Nr.	Bezeichnung	Struktur
4	(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> )-(-)-(N,N-Di- <i>n</i> -butylamino)-1-phenyl-1-propanol	
5	(+) -Cinchonin	
6	(-) -Cinchonidin	
7	<i>trans</i> -1-Hydroxy-2-pyrrolidino-cyclohexan	

5

10

15

20

25

30

35

**Beispiel 1**(1*S*,2*R*)-(+)-2-Dimethylamino-1-phenyl-1-propanol

als chirales Hilfsreagenz

5 5 g (14,865 mmol) Anhydrid werden in 50 g Toluol suspendiert. Innerhalb von 35 Minuten wird eine Lösung von 3,0 g (16,4 mmol; 110 mol%) (+)-*N*-Methyl-ephedrin in 19 g Toluol bei 24°-29 °C zugetropft. Nach weiteren 4 h Rühren bei RT wird die Reaktionslösung einrotiert und der Rückstand mit  
10 Dichlormethan/Methanol 85:15 über 150 g Kieselgel chromatographiert.  
(4*S*,5*R*)- zu (4*R*,5*S*)-Halbester = 9:91 (HPLC)  
Ausbeute: 7,0 g (91 %)

15 Die Lösung des Produktes in 20 g THF wird zu einer Suspension von 1,52 g (38,6 mmol; 300 mol%) Natriumborhydrid in 30 g THF zugetropft, anschließend die Reaktion in 35 Minuten auf 63° - 65 °C erwärmt und 180 Minuten gerührt. Dann wird der Ansatz einrotiert, der Rückstand in  
20 80 ml Methanol aufgenommen und mit 10,7 ml 37%iger HCl versetzt. Die Reaktion wird in 30 Minuten auf 62° - 64 °C erwärmt, 100 Minuten bei dieser Temperatur und weitere 14 h unter Abkühlen auf Raumtemperatur [RT] nachgerührt. Die Reaktionslösung wird am Rotationsverdampfer einrotiert und der Rückstand zwischen 100 g VE-Wasser und 100 g Toluol  
25 verteilt. Die organischen Extrakte werden einrotiert und der Rückstand mit Toluol/Ethylacetat 7:3 über 350 g Kieselgel chromatographiert.  
Ausbeute: 1,96 g (47 %)  
Drehwert  $[\alpha]_{365}^{20} = -143,5^{\circ}$  (c = 1 in Benzol). (3*aS*,6*aR*)- zu (3*aR*,6*aS*)-  
30 Lacton = 11:89 (HPLC)

**Vergleichsbeispiel zu Beispiel 1 - Lösungsmittel THF**

35 5 g (14,865 mmol) Anhydrid werden in einem vorgeheizten Vierhalskolben in 40 g Tetrahydrofuran [THF] suspendiert und unter Rühren gelöst. Innerhalb von 7 Minuten wird eine Lösung von 3,54 g (19,34 mmol;

130 mol%) (1*S*,2*R*)-(+)-2-Dimethylamino-1-phenyl-1-propanol [(+)-*N*-Methyl-ephedrin] in 14 g THF zugetropft. Nach 20 h Rühren bei 64 °C wird eine Lösung von 1,9 g (10,4 mmol; 70 mol%) (+)-*N*-Methyl-ephedrin in 15 g THF zugetropft und weitere 6 h bei dieser Temperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird abgekühlt und am Rotationsverdampfer zum Rückstand eingengt. Dieser wird in Dichlormethan/Methanol 85:15 gelöst und mit diesem Gemisch über 200 g Kieselgel chromatographiert. Die produkthaltigen Fraktionen werden zum Rückstand eingengt.

Durch HPLC (RP-18(e) 250-4, 1 ml/min Acetonitril: Wasser: NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>-Puffer) wurde das Verhältnis von (4*S*,5*R*)- zu (4*R*,5*S*)-Halbester als 40:60 bestimmt.

Ausbeute: 6,7 g (87,5 %)

Die Lösung des Produktes in 20 g THF wird zu einer Suspension von 1,46 g (37 mmol; 300 mol%) Natriumborhydrid in 30 g THF zugetropft, anschließend die Reaktion in 30 Minuten auf 62° - 64 °C erwärmt und 90 Minuten gerührt. Dann wird der Ansatz einrotiert, der Rückstand in 80 ml Methanol aufgenommen und mit 10,2 ml 37%iger HCl versetzt. Die Reaktion wird in 20 Minuten auf 62° - 64 °C erwärmt, 70 Minuten bei dieser Temperatur und weitere 14 h unter Abkühlen auf Raumtemperatur [RT] nachgerührt. Die Reaktionslösung wird am Rotationsverdampfer einrotiert und der Rückstand zwischen 100 g VE-Wasser und 50 g Toluol verteilt. Die organischen Extrakte werden einrotiert und der Rückstand mit Toluol/Ethylacetat 7:3 über 150 g Kieselgel chromatographiert.

Ausbeute: 0,6 g (14 %)

Drehwert  $[\alpha]_{365}^{20} = -19,2^{\circ}$  (c = 1 in Benzol). (3*aS*,6*aR*)- zu (3*aR*,6*aS*)-Lacton = 45:55 (HPLC)

**Beispiel 2**

(1R,2S)-(-)-2-Dimethylamino-1-phenyl-1-propanol

als chirales Hilfsreagenz

5

**Beispiel 2A - Lösungsmittel Benzol**

5 g (14,865 mmol) Anhydrid werden in 50 g Benzol suspendiert. Innerhalb von 1,5 h wird eine Lösung von 2,86 g (15,6 mmol; 105 mol%) (-)-N-Methyl-ephedrin in 16 g Benzol bei 24° - 27 °C zugetropft. Nach weiteren 10 16 h Rühren bei RT wird die Reaktionslösung einrotiert.

(4S,5R)- zu (4R,5S)-Halbester = 89:11 (HPLC)

15

20

25

Die Lösung des Rohproduktes in 30 g THF und 2,47 g Methanol wird innerhalb 125 Minuten bei 63° - 64 °C zu einer Suspension von 1,52 g (38,6 mmol; 261 mol%) Natriumborhydrid in 20 g THF zugetropft und die Reaktionslösung insgesamt 3 h nachgerührt. Die Reaktionslösung wird am Rotationsverdampfer aufkonzentriert, bei ca. 57 °C zu 36 g VE-Wasser zugetropft und mit 9,54 ml 37%iger HCl versetzt. Das Zweiphasengemisch wird 75 Minuten bei ca. 62 °C und anschließend unter Abkühlen auf RT 16 h gerührt. Das restliche THF wird am Rotationsverdampfer abgezogen, 50 g Toluol zugegeben und der pH-Wert mit ca. 8 ml 32%iger NaOH auf pH 6,5 - 7 eingestellt. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase mit 20 ml Toluol nachextrahiert und die organischen Extrakte einrotiert. Der Rückstand wird mit Toluol/Ethylacetat 7:3 über 250 g Kieselgel chromatographiert.

Ausbeute: 3,2 g (67,6 %)

30

(3aS,6aR)- zu (3aR,6aS)-Lacton = 89:11 (HPLC)

35

**Beispiel 2B1 - Lösungsmittel Toluol**

5 g (14,865 mmol) Anhydrid werden in 50 g Toluol suspendiert. Innerhalb von 95 Minuten wird eine Lösung von 2,86 g (15,6 mmol; 105 mol%) (1R,2S)-(-)-2-Dimethylamino-1-phenyl-1-propanol [(-)-N-Methyl-ephedrin]

in 19 g Toluol bei 24° - 26 °C zugetropft. Nach weiteren 16 h Rühren bei RT wird die Reaktionslösung einrotiert. Die Lösung des Rohproduktes in 20 g THF wird zu einer Suspension von 1,65 g (41,9 mmol; 300 mol%) Natriumborhydrid in 30 THF zugetropft, anschließend werden innerhalb  
5 3 Minuten 0,91 g Methanol zugegeben, die Reaktion in 35 Minuten auf 63° - 65 °C erwärmt und insgesamt 3 h nachgerührt. Dann wird der Ansatz einrotiert, der Rückstand in 80 ml Methanol aufgenommen und mit 11,7 ml 37%iger HCl versetzt. Die Reaktion wird in 25 Minuten auf 62° - 64 °C  
10 erwärmt und 40 Minuten nachgerührt. Die Reaktionslösung wird am Rotationsverdampfer einrotiert und der Rückstand zwischen 50 g VE-Wasser, 8 ml 32%iger NaOH-Lösung und 100 g Toluol verteilt (pH 6,5 - 7). Die wässrige Phase wird mit 20 ml Toluol nachextrahiert und die  
15 organischen Extrakte einrotiert. Der Rückstand wird mit Toluol/Ethylacetat 7:3 über 350 g Kieselgel chromatographiert.

Ausbeute: 2,8 g (62 %)

Drehwert  $[\alpha]_{365}^{20} = +160,9^{\circ}$  (c = 1 in Benzol). (3aS,6aR)- zu (3aR,6aS)-  
20 Lacton = 91:9 (HPLC)

#### **Beispiel 2B2** - Lösungsmittel Toluol

80,6 g (237,84 mmol) Anhydrid werden in 172 g Toluol suspendiert. Innerhalb von 8,5 h werden 43,5 g (237,81 mmol; 100 mol%) (1R,2S)-(-)-2-  
25 Dimethylamino-1-phenyl-1-propanol gelöst in 300 g Toluol bei 24 °C - 27 °C zugegeben. Nach weiteren 10 Minuten Rühren bei RT wird eine Probe der Reaktionslösung mittels HPLC untersucht.

Umsatz: 97,5 %

30 (4S,5R)- zu (4R,5S)-Halbester = 89:11 (HPLC).

Nach Zugabe von Impfkristallen (1 g suspendiert in 4 g Toluol) wird die Reaktion über Nacht gerührt. Das Kristallisat wird isoliert, mit 80 g Toluol nachgewaschen und im Vakuumtrockenschrank bei 35 °C getrocknet.

Ausbeute: 102,8 g (84%)

5

(4*S*,5*R*)- zu (4*R*,5*S*)-Halbester = 99,3:0,7 (HPLC).

Eine Lösung von 51 g (98,9 mmol) kristallisiertem Halbester in 16 g Methanol und 200 g Tetrahydrofuran wird innerhalb 50 Minuten zu 6,8 g (296,6 mmol; 300 mol%) Lithiumborhydrid in 135 g THF zugegeben. Nach 10 95 Minuten Reaktionszeit wird die Reaktionslösung aufkonzentriert, der Rückstand in 240 g Wasser aufgenommen und mit 66 ml 37 %iger wässriger HCl-Lösung versetzt. Die Emulsion wird 2 Stunden bei einer 15 Reaktionstemperatur von 70 °C gerührt. Anschliessend wird das restliche THF abdestilliert, die Wasserphase mit 38 ml 32%iger Natronlauge auf pH 5 - 5,5 eingestellt und 200 g Toluol zugegeben. Nach Phasentrennung wird die organische Fraktion zum Rückstand eingeengt. Das so erhaltene 20 Rohprodukt (30 g) wird aus 75 g Toluol umkristallisiert.

Ausbeute: 25,2 g (79 %)

Gehalt: 99,9 % (HPLC)

Eine Lösung von 51 g (98,9 mmol) kristallisiertem Halbester in 4 g 25 Methanol, 31 g Trimethylborat und 150 g Tetrahydrofuran wird innerhalb 95 Minuten zu 10,4 g (263,9 mmol; 267 mol%) Natriumborhydrid in 135 g THF zugegeben. Nach 18 Stunden Reaktionszeit wird die Reaktionslösung aufkonzentriert, der Rückstand in 240 g Wasser aufgenommen und mit 30 66 ml 37 %iger wässriger HCl-Lösung versetzt. Die Emulsion wird 2 Stunden bei einer Reaktionstemperatur von 66 °C gerührt. Anschliessend wird das restliche THF abdestilliert, die Wasserphase mit 45 ml 32 %iger Natronlauge auf pH 6,5 eingestellt und 200 g Toluol zugegeben. Nach 35 Phasentrennung wird die organische Fraktion zum Rückstand eingeengt.

Das so erhaltene Rohprodukt (29 g) wird aus 52 g Toluol umkristallisiert.

Ausbeute: 22,8 g (71 %)

Gehalt: 99,9 % (HPLC)

5

### **Beispiel 2C** - Lösungsmittel Xylol

5 g (14,865 mmol) Anhydrid werden in 55 g Xylol suspendiert. Innerhalb von 110 Minuten wird eine Lösung von 2,86 g (15,6 mmol; 105 mol%) (-)-N-Methyl-ephedrin in 24 g Xylol bei 24° - 27 °C zugetropft. Nach weiteren 10 65 h Rühren bei RT wird die Reaktionslösung einrotiert.  
(4*S*,5*R*)- zu (4*R*,5*S*)-Halbester = 82:18 (HPLC).

15

20

25

30

Die Lösung des Rohproduktes in 30 g THF und 0,99 g Methanol wird innerhalb 2 h bei 63° - 64 °C zu einer Suspension von 1,52 g (38,6 mmol; 261 mol%) Natriumborhydrid in 20 g THF zugetropft und die Reaktionslösung insgesamt 2 h nachgerührt. Dann wird der Ansatz einrotiert, der Rückstand in 80 ml Methanol aufgenommen und mit 11,7 ml 37%iger HCl versetzt. Die Reaktion wird in 25 Minuten auf 62° - 64 °C erwärmt und 40 Minuten nachgerührt. Die Reaktionslösung wird am Rotationsverdampfer aufkonzentriert, bei ca. 55 °C zu 36 g VE-Wasser zugetropft und mit 9,54 ml 37%iger HCl versetzt. Das Zweiphasengemisch wird 75 Minuten bei ca. 62 °C und anschließend unter Abkühlen auf RT 16 h gerührt. Das restliche THF wird am Rotationsverdampfer abgezogen, 50 g Toluol zugegeben und der pH-Wert mit ca. 8 ml 32%iger NaOH auf pH 6,5 - 7 eingestellt. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase mit 20 ml Toluol nachextrahiert und die organischen Extrakte einrotiert. Der Rückstand wird mit Toluol/Ethylacetat 7:3 über 300 g Kieselgel chromatographiert.

Ausbeute: 2,3 g (49 %)

(3*aS*,6*aR*)- zu (3*aR*,6*aS*)-Lacton = 85:15 (HPLC)

35

**Beispiel 3**(-)-Chinin als chirales Hilfsreagenz**Beispiel 3A - Lösungsmittel THF**

5 5 g (14,865 mmol) Anhydrid werden in 40 g THF suspendiert. Innerhalb von 3 h wird eine Lösung von 5,12 g (15,6 mmol; 105 mol%) (-)-Chinin in 14 g THF bei 23° - 26 °C zugetropft. Nach 2 h Rühren bei RT wird die Lösung zum Rückstand einrotiert.

10 (4*S*,5*R*)- zu (4*R*,5*S*)-Halbester = 73:27 (HPLC)

**Beispiel 3B - Lösungsmittel Toluol**

15 5 g (14,865 mmol) Anhydrid werden in 50 g Toluol suspendiert. Innerhalb von 3 h wird eine Lösung von 5,12 g (15,6 mmol; 105 mol%) (-)-Chinin in 19 g Toluol bei 23° - 26 °C zugetropft. Nach 2 h Rühren bei RT wird die Lösung zum Rückstand einrotiert.

(4*S*,5*R*)- zu (4*R*,5*S*)-Halbester = 75:25 (HPLC)

20 Die Lösung des Produktes in 20 g THF wird zu einer Suspension von 1,67 g (42,4 mmol; 300 mol%) Natriumborhydrid in 30 g THF zugetropft, anschließend die Reaktion in 30 Minuten auf 62° - 64 °C erwärmt und 90 Minuten gerührt. Dann wird der Ansatz einrotiert, der Rückstand in 25 80 ml Methanol aufgenommen und mit 10,2 ml 37%iger HCl versetzt. Die Reaktion wird in 20 Minuten auf 62° - 64 °C erwärmt, 70 Minuten bei dieser Temperatur und weitere 14 h unter Abkühlen auf RT nachgerührt. Die Reaktionslösung wird am Rotationsverdampfer einrotiert und der Rückstand zwischen 100 g VE-Wasser und 50 g Toluol verteilt. Die organischen Extrakte werden einrotiert und der Rückstand mit Toluol/Ethylacetat 7:3 über 200 g Kieselgel chromatographiert.

Ausbeute: 2,2 g (48,7 %)

35 Drehwert  $[\alpha]_{365}^{20} = +96^{\circ}$  (c = 1 in Benzol). (3*aS*,6*aR*)- zu (3*aR*,6*aS*)-Lacton = 74:26 (HPLC)

**Beispiel 4**

(1S,2R)-(-)-2-(N,N-Di-n-butylamino)-1-phenyl-1-propanol

als chirales Hilfsreagenz, Lösungsmittel Toluol

5

5 g (14,865 mmol) Anhydrid werden in 50 g Toluol suspendiert. Innerhalb von 3 h wird eine Lösung von 4,11 g (15,6 mmol; 105 mol%) (1S,2R)-(-)-2-(Dibutylamino)-1-phenyl-1-propanol in 19 g Toluol bei 23° - 26 °C zuge-  
10 tropft. Nach 2 h Rühren bei RT wird die Lösung zum Rückstand einrotiert.  
(4S,5R)- zu (4R,5S)-Halbester = 27:73 (HPLC)

10

Die Lösung des Rohproduktes in 30 g THF und 2,48 g Methanol wird  
15 innerhalb 2 h bei 63° - 64 °C zu einer Suspension von 1,52 g (38,6 mmol;  
261 mol%) Natriumborhydrid in 20 g THF zugetropft und die  
Reaktionslösung insgesamt 3 h nachgerührt. Die Reaktionslösung wird am  
Rotationsverdampfer aufkonzentriert, bei ca. 57 °C zu 36 g VE-Wasser  
zugetropft und mit 9,52 ml 37%iger HCl versetzt. Das Zweiphasengemisch  
20 wird 75 Minuten bei ca. 62 °C und anschließend unter Abkühlen auf RT  
16 h gerührt. Das restliche THF wird am Rotationsverdampfer abgezogen,  
50 g Toluol zugegeben und der pH-Wert mit ca. 8 ml 32%iger NaOH auf  
pH 7,0 - 7,5 eingestellt. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase  
25 mit 20 ml Toluol nachextrahiert und die organischen Extrakte einrotiert.  
Der Rückstand wird mit Toluol/Ethylacetat 7:3 über 300 g Kieselgel  
chromatographiert.

20

25

Ausbeute: 1,78 g (37 %)

(3aS,6aR)- zu (3aR,6aS)-Lacton = 25:75 (HPLC)

30

35

**Beispiel 5**(+)-Cinchonin

als chirales Hilfsreganz, Lösungsmittel Toluol

5 5 g (14,865 mmol) Anhydrid werden in 50 g Toluol suspendiert. Innerhalb von 3 h wird eine Lösung von 4,65 g (15,6 mmol; 105 mol%) (+)-Cinchonin in 19 g Toluol bei 23° - 26 °C zugetropft. Nach 2 h Rühren bei RT wird die Lösung zum Rückstand einrotiert.

10 (4*S*,5*R*)- zu (4*R*,5*S*)-Halbester = 14:86 (HPLC).

Die Lösung des Rohproduktes in 30 g THF und 2,48 g Methanol wird innerhalb 2 h bei 63° - 64 °C zu einer Suspension von 1,52 g (38,6 mmol; 15 261 mol%) Natriumborhydrid in 20 g THF zugetropft und die Reaktionslösung insgesamt 3 h nachgerührt. Die Reaktionslösung wird am Rotationsverdampfer aufkonzentriert, bei ca. 58 °C zu 36 g VE-Wasser zugetropft und mit 9,52 ml 37%iger HCl versetzt. Das Zweiphasengemisch wird 75 Minuten bei ca. 62 °C und anschließend unter Abkühlen auf RT 20 16 h gerührt. Das restliche THF wird am Rotationsverdampfer abgezogen, 50 g Toluol zugegeben und der pH-Wert mit ca. 8 ml 32%iger NaOH auf pH 7,0 - 7,5 eingestellt. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase mit 20 ml Toluol nachextrahiert und die organischen Extrakte einrotiert.

25 Der Rückstand wird mit Toluol/Ethylacetat 7:3 über 300 g Kieselgel chromatographiert.

Ausbeute: 2,6 g (56 %)

(3*aS*,6*aR*)- zu (3*aR*,6*aS*)-Lacton = 13:87 (HPLC)

30

35

**Beispiel 6**(-)-Cinchonidin

als chirales Hilfsreganz, Lösungsmittel Toluol

5 5 g (14,865 mmol) Anhydrid werden in 69 g Toluol suspendiert. Innerhalb von 5 h werden 4,64 g (15,6 mmol; 105 mol%) (-)-Cinchonidin bei 23 °C - 26 °C portionsweise zugegeben. Nach 65 h Rühren bei Raumtemperatur [RT] wird der Niederschlag aus der Reaktionslösung isoliert.

10 Ausbeute: 8,1 g (85,9 %)

(4*S*,5*R*)- zu (4*R*,5*S*)-Halbester = 99:1 (HPLC).

Die Lösung enthält noch Reste der Edukte sowie die diastereomeren Halbester in einem Verhältnis von 5:95.

15

**Beispiel 7***trans*-1-Hydroxy-2-pyrrolidinyl-cyclohexan

als chirales Hilfsreganz, Lösungsmittel Toluol

20 5 g (14,865 mmol) Anhydrid werden in 50 g Toluol suspendiert. Innerhalb von 1,5 h wird eine Lösung von 2,64 g (15,6 mmol; 105 mol%) *trans*-1-Hydroxy-2-pyrrolidinyl-cyclohexan in 19 g Toluol bei 24 °C - 26 °C zugetropft. Nach 5 h Rühren bei Raumtemperatur [RT] wird der  
25 Niederschlag aus der Reaktionslösung isoliert.

Ausbeute: 6,5 g (86,3 %)

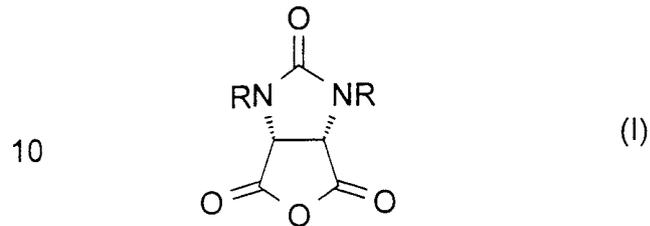
(4*S*,5*R*)- zu (4*R*,5*S*)-Halbester = 73:27 (HPLC).

Die Lösung enthält noch Reste der Edukte sowie die diastereomeren  
30 Halbester in einem Verhältnis von 1:1.

35

### Patentansprüche

- 5 1. Verfahren zur selektiven Spaltung von Cycloanhydriden der Formel I



worin

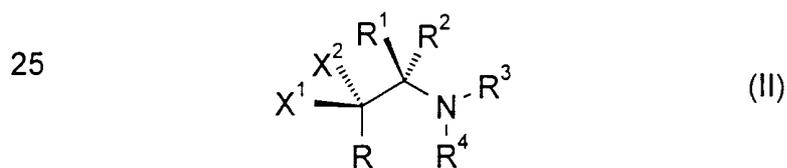
15

R Benzyl, Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen oder Aryl bedeutet,

zu den entsprechenden Halbestern, dadurch gekennzeichnet, dass  
 20 man die Verbindung der Formel I

20

a) mit einem chiralen Aminoalkohol der allgemeinen Formel II



worin

30

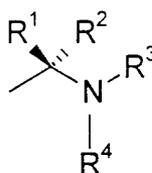
$X^1$  und  $X^2$  jeweils R oder OH bedeuten, mit der Maßgabe,  
 dass  $X^1$  ungleich  $X^2$  ist und einer der beiden Reste  
 OH bedeutet,

35

R, R<sup>1</sup> und

R<sup>2</sup>

jeweils H, Alkyl mit 1-12 C-Atomen, unsubstituiertes oder substituiertes Cycloalkyl mit 3-8 C-Atomen, Alkenyl, Aryl, Arylalkyl, Heteroaryl, Heteroarylalkyl und kondensierte Systeme, und R und R<sup>1</sup> oder R und R<sup>2</sup> zusammen auch unsubstituiertes oder substituiertes Cycloalkyl mit 5-8 C-Atomen, bedeuten, worin auch ein oder zwei O, N und/oder S-Atome enthalten sein können und welches auch teilweise oder vollständig ungesättigt vorliegen kann, und wobei die Substituenten Alkyl, Alkenyl, Alkoxy, Aryl, Aryloxy, Dialkylamin oder allgemein aprotische Reste sein können, mit der Maßgabe, dass mindestens einer der Reste R, R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> ein unsubstituiertes oder substituiertes Cycloalkyl, Alkenyl, Heteroaryl, Heteroarylalkyl oder ein kondensiertes System bedeutet, oder R und R<sup>1</sup> oder R und R<sup>2</sup> zusammen auch unsubstituiertes oder substituiertes Cycloalkyl mit 5-8 C-Atomen, wie eben beschrieben,

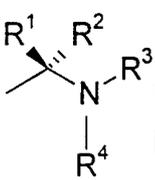
bedeuten, falls  nicht eine nach-

stehend beschriebene teilweise oder vollständig verknüpfte Struktur bedeutet,

R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup>

jeweils Alkyl mit 1-12 C-Atomen, unsubstituiertes oder substituiertes Cycloalkyl mit 3-8 C-Atomen, Alkenyl, Aryl, Arylalkyl, Heteroaryl, Heteroarylalkyl und kondensierte Systeme, mit den bei R beschriebenen möglichen Substituenten,

bedeuten, und

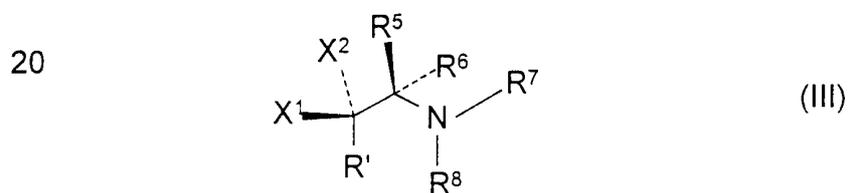
5  eine teilweise oder vollständig verknüpfte Struktur bedeuten kann, die substituiert sein kann und worin die Substituenten Alkyl, Alkoxy, Alkenyl, Aryl, Aryloxy, Dialkylamino und andere aprotische Reste sein können,

10

in einem inerten Lösungsmittel,

15 oder

b) mit einem chiralen Aminoalkohol der allgemeinen Formel III



25 worin

$X^1$  und  $X^2$  jeweils  $R^1$  oder OH bedeuten, mit der Maßgabe, dass  $X^1$  ungleich  $X^2$  ist und einer der beiden Reste OH bedeutet,

30

$R^1$ ,  $R^5$  und  $R^6$  jeweils H, Alkyl mit 1-12 C-Atomen oder Aryl, welches durch Alkyl oder Alkoxy substituiert sein kann, und

35

$R^7$  und  $R^8$  jeweils Alkyl mit 1-12 C-Atomen oder Aryl, welches durch Alkyl oder Alkoxy substituiert sein kann,

bedeuten,

5

in Toluol, Benzol oder Xylol bei Temperaturen von 15° bis 35°C,

in hoher Selektivität zu einem Diastereomeren umgesetzt, und gegebenenfalls anschließend den Halbestere mit Borhydrid reduziert und dann der Ring zum entsprechenden Lacton geschlossen wird.

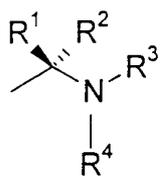
10

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass bei beiden Varianten a) und b) das Anhydrid in einem Lösungsmittel vorgelegt und der entsprechende Aminoalkohol, gelöst im gleichen Lösungsmittel, zugegeben wird.

15

3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass in Variante a) die Reste  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  und  $R^4$  teilweise oder vollständig verknüpfte Gruppen bedeuten, wobei der Rest

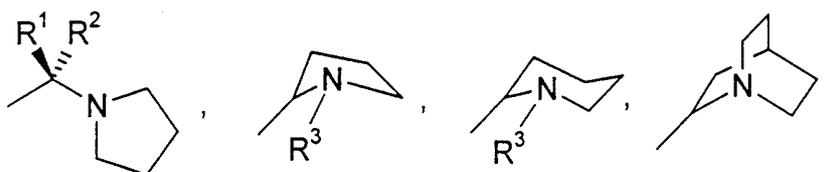
20



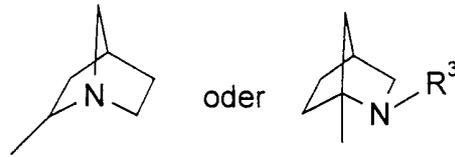
25

dann vorzugsweise die Gruppen

30



35



5

bedeutet, R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen und R<sup>3</sup> vorzugsweise Alkyl oder Alkenyl bedeutet und an anderen Stellen des Ringsystems auch weitere Substituenten möglich sind, wobei die Substituenten in den Ringsystemen Alkyl, Alkoxy, Alkenyl, Aryl, Aryloxy, Dialkylamino und andere aprotische Reste sein können.

10

15

4. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass die anderen Reste vorzugsweise dann folgende Bedeutung haben:

20

R Aryl, Heteroaryl und kondensierte Aromaten, wobei diese Gruppen auch substituiert sein können durch Alkyl, Alkenyl, Alkoxy, Aryloxy, Dialkylamino und allgemein aprotische Reste,

25

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> jeweils H, Alkyl mit 1-4 C-Atomen,

R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> jeweils Alkyl mit 1-4 C-Atomen, und

30

R und R<sup>1</sup>

oder

R und R<sup>2</sup> zusammen auch unsubstituiertes oder substituiertes Cycloalkyl mit 5-8 C-Atomen, worin auch ein oder zwei O, N und/oder S-Atome enthalten sein können und welches auch teilweise oder vollständig ungesättigt vorliegen kann, und wobei die Substituenten Alkyl, Alkenyl, Alkoxy, Aryl,

35

Aryloxy, Dialkylamin oder allgemein aprotische Reste sein können.

- 5
5. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass als chiraler Aminoalkohol (+)-N-Methyl-ephedrin, (-)-N-Methyl-ephedrin, (1R,2S)-(-)-2-(N,N-Di-n-butyl-)amino-1-phenyl-1-propanol, (-)-Chinin, *trans*-1-Hydroxy-2-pyrrolidinyl-cyclohexan, (+)-Cinchonin oder (-)-Cinchonidin verwendet wird.
- 10
6. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass in Variante a) bei Temperaturen zwischen 0 °C und dem Siedepunkt des eingesetzten Lösungsmittels gearbeitet wird.
- 15
7. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass in Variante a) Tetrahydrofuran, Toluol oder Benzol als Lösungsmittel verwendet wird.
- 20
8. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die chiralen Aminoalkohole durch Synthese aus natürlichen und synthetischen Aminosäuren hergestellt werden können.
- 25
9. Verwendung des Verfahrens nach Anspruch 1 zur selektiven Öffnung des (4S,5R)-1,3-Dibenzyl-1H-furo[3,4-d]imidazol-2,4,6-trions im Rahmen der Biotin-Synthese.
- 30
- 35