



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 602 26 038 T2** 2009.05.14

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 421 055 B1**

(51) Int Cl.⁸: **C07C 209/24** (2006.01)

(21) Deutsches Aktenzeichen: **602 26 038.8**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/AU02/01148**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **02 764 370.9**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2003/018531**

(86) PCT-Anmeldetag: **26.08.2002**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **06.03.2003**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **26.05.2004**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **09.04.2008**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **14.05.2009**

(30) Unionspriorität:
PR732601 28.08.2001 AU

(84) Benannte Vertragsstaaten:
**AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,
GR, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR**

(73) Patentinhaber:
Victoria University, Footscray, Victoria, AU

(72) Erfinder:
**SMALLRIDGE, Andrew John, Hampton East,
Victoria 3188, AU; TREWHELLA, Maurice Arthur,
Hoppers Crossing, Victoria 3029, AU;
WILKINSON, Kylie Anne, Somers, Victoria 3927,
AU**

(74) Vertreter:
**Grünecker, Kinkeldey, Stockmair &
Schwanhäusser, 80802 München**

(54) Bezeichnung: **VERFAHREN ZUR SYNTHESE VON AMINEN WIE EPHEDRIN UND ZWISCHENPRODUKTEN**

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

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

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf neue Umgebungen, in welchen bestimmte Klassen von chemischen Reaktionen durchgeführt werden sollen. Die vorliegende Erfindung bezieht sich insbesondere auf neue Verfahren und Umgebungen für die Synthese von nützlichen pharmazeutischen Verbindungen wie Ephedrin.

HINTERGRUND DER ERFINDUNG

[0002] Ein Bereich von wichtigen Klassen von pharmazeutischen Verbindungen, Nahrungsmittelzusatzstoffen und anderen biologisch aktiven Verbindungen beruht auf chiralen Alkylaminen. Solche Verbindungsklassen schließen die sympathomimetischen Amine, wie Ephedrin (α -[1-(Methylamino)ethyl]benzol-methanol) ein. Viele von diesen Verbindungen sind kommerziell bedeutsam und werden zur Verwendung in pharmazeutischen Zusammensetzungen und in anderen Anwendungen synthetisiert.

[0003] Physikalisch-chemische Verfahren zur Herstellung von enantiomerenreinen Verbindungen umfassen gewöhnlich eine mehrstufige Synthese, die einen oder mehrere Schritte enthält, welche asymmetrisch sind, und mühsame Reinigungsverfahren. Solche Verfahren sind nicht nur ermüdend, sondern liefern häufig relativ geringe Ausbeuten. Alternativ können enantiomerenreine Ausgangsmaterialien verwendet werden, zusammen mit enantioselektiven Reaktionsschritten; solche reinen Ausgangsmaterialien stehen jedoch nur für eine sehr begrenzte Zahl von gewünschten Verbindungen zur Verfügung.

[0004] In den letzten Jahren waren intensive Anstrengungen auf die Entwicklung von Verfahren gerichtet, die hoch selektiv sind, eine gute Umwandlungsrate bzw. -geschwindigkeit ergeben und eine leichte nicht-chromatografische Abtrennung und Reinigung des Produkts ermöglichen. Es wurde auch als besonders wünschenswert erachtet, dass die Reaktionen in nicht-wässrigen Lösungsmitteln durchgeführt werden, da diese für Reaktionen und Reinigungen in großem Maßstab besonders zweckmäßig sind.

[0005] Ephedrin (α -[1-(Methylamino)ethyl]benzol-methanol), ursprünglich aus Pflanzen der Gattung Ephedra isoliert, tritt auf als die natürlich vorkommenden Isomere l-Ephedrin und d-Pseudoephedrin, und zu anderen pharmakologisch aktiven Isomeren gehören d-Ephedrin und l-Pseudoephedrin. Diese Verbindungen sind adrenerge sympathomimetische Wirkstoffe und weisen eine Antihistaminaktivität auf; l-Ephedrin wird häufig als Bronchodilatator verwendet, während d-Pseudoephedrin häufig als abschwellendes Mittel verwendet wird. Verbindungen aus diesen Gruppen sind in einem sehr breiten Bereich von verschreibungspflichtigen und nicht verschreibungspflichtigen pharmazeutischen Formulierungen vorhanden.

[0006] Die Herstellung von l-Phenylacetylcarbinol, einer Vorstufe von l-Ephedrin, durch Katalyse unter Verwendung von ganzen Bäckerhefezellen in wässrigem Medium war eines der ersten mikrobiellen Biotransformationsverfahren, die kommerziell eingesetzt wurden (Neuberg und Hirsch, 1921; siehe auch Hildebrandt und Klavehn, 1934). Diese Reaktion bezieht die Hefe-induzierte Kondensation von Benzaldehyd mit Acetylcoenzym A ein. Die Reaktion wurde gründlich untersucht und es wurde gezeigt, dass sie durch das Enzym Pyruvatdecarboxylase vermittelt wird (Groger, Schmander und Mothes, 1966). Es wurde auch gezeigt, dass die Reaktion eine relativ breite Spezifität für das Substrat aufweist, was es möglich macht, dass eine Vielzahl von substituierten aromatischen Aldehyden in die entsprechend substituierten optisch aktiven Phenylacetylcarbinole umgewandelt werden (Long, James und Ward, 1989).

[0007] Wenngleich dieses Hefe-katalysierte System häufig eingesetzt wurde, hat es normalerweise wässrige Systeme verwendet, welche für eine Extraktion und Reinigung in großem Maßstab unzweckmäßig sind, welche organische Lösungsmittel erfordern. Außerdem weisen Fermentationssysteme den Nachteil auf, dass eine Reinigung des gewünschten Produkts schwierig sein kann, und die Ausbeuten sind tendenziell niedrig; während die Ausbeute und Leichtigkeit der Reaktion durch Verwenden von immobilisierten Zellen oder Zellen, welche ausgewählt oder genetisch modifiziert worden sind, verbessert werden kann, erhöht dies erheblich die Kosten des Verfahrens. Die Verwendung von gereinigten Enzymen ist normalerweise unerschwinglich teuer und ohne die Verwendung von immobilisierten Enzymen sind die Ausbeuten wiederum tendenziell niedrig und die Reinigung schwierig.

[0008] In unserer früheren internationalen Anmeldung PCT/AU00/01543 zeigten wir, dass die Hefe-vermittelte Acyloin-Kondensation von Benzaldehyd in überkritischem oder verflüssigten Kohlendioxid oder in verflüssigten Petroleumgas erreicht werden kann. Diese Reaktion führt zu einer höheren Umwandlung der aromatischen Aldehyde in das gewünschte Carbinol verglichen mit der entsprechenden Reaktion, die in herkömmli-

chen organischen Lösungsmitteln durchgeführt wird. In einer bevorzugten Ausführungsform wurden Ausbeuten von ungefähr 79% bei völliger Abwesenheit von Nebenprodukten unter Verwendung des Verfahrens der Erfindung erhalten.

[0009] Auf der Grundlage von Versuchen mit anderen Ketonen und Aldehyden wurde angenommen, dass eine reduktive Aminierung des Carbinols in keinen anderen Medien als herkömmlichen organischen Lösungsmitteln durchgeführt werden konnte. Entsprechend bestand weiterhin die Schwierigkeit, dass das Zwischenprodukt unter Verwendung von herkömmlichen Methoden in herkömmlichen organischen Lösungsmitteln in l-Ephedrin umgewandelt werden musste.

[0010] WO 97/38955 offenbart ein Verfahren zur selektiven Hydrierung von aliphatischen oder aromatischen Substraten unter überkritischen oder nahezu kritischen Bedingungen. Eine Hydrierung wird unter Verwendung eines heterogenen Katalysators in einem Durchflussreaktor bewirkt, der ein überkritisches oder nahezu kritisches Reaktionsmedium enthält, und eine selektive Produktbildung wird durch Variieren von einem oder mehreren der Parameter Temperatur, Druck, Katalysator und Fließgeschwindigkeit erzielt.

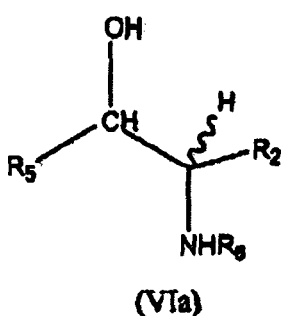
[0011] Es wurde nun überraschenderweise von dem Anmelder der vorliegenden Erfindung festgestellt, dass eine reduktive Aminierung der Ketonvorstufe für Ephedrin in der Anwesenheit von überkritischen Fluiden oder verflüssigten Gasen wie überkritischem Kohlendioxid oder verflüssigtem Petroleumgas durchgeführt werden kann. Diese Reagenzien können besonders vorteilhaft als das Reaktionsmedium in Reaktionen in großem Maßstab verwendet werden, da die Reinigung und Verarbeitung der Produkte einfacher ist als bei vergleichbaren Reaktionen, die in normalen organischen oder wässrigen Lösungsmitteln durchgeführt werden.

[0012] Entsprechend hat der Anmelder herausgefunden, dass bestimmte Ketonvorstufen für Verbindungen, die mit Ephedrin strukturverwandt sind, einer reduktiven Aminierung unterworfen werden können, um die ins Auge gefassten Amine in überkritischen Fluiden oder verflüssigten Gasen zu bilden.

[0013] Da Kohlendioxid ungiftig ist und leicht recycelt werden kann, vermeidet dieses Verfahren die Probleme, die mit Reaktionen verbunden sind, an denen organische Lösungsmittel beteiligt sind. Bei einer Kombination mit früheren Reaktionen oder Verfahren, die in dem gleichen Lösungsmittel durchgeführt werden, kann außerdem die ins Auge gefasste Verbindung in einem Eintopfverfahren hergestellt werden, wodurch mögliche Ausbeuten weiter maximiert werden und Arbeitsgänge in großem Maßstab für die Synthese der Verbindung vereinfacht werden.

ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

[0014] Gemäß einem Aspekt der vorliegenden Erfindung wird ein Verfahren zur Bildung einesamins der Formel (VIa) bereitgestellt



in der

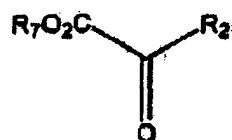
R_2 ein gegebenenfalls substituiertes C1-C6 Alkyl oder Cycloalkyl ist;

R_5 ein gegebenenfalls substituiertes Aryl, ein gegebenenfalls substituiertes Alkyl oder Arylcycloalkyl ist oder ein gegebenfalls substituiertes Alkyl oder Cycloalkyl ist; und

R_6 Wasserstoff oder ein gegebenfalls substituiertes C1-C6 Alkyl oder Cycloalkyl ist;

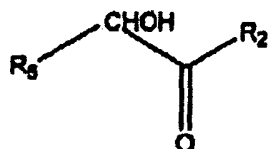
das Verfahren umfassend:

- (i) das Unterziehen eines Aldehyds der Formel R_5 -CHO einer Hefe-vermittelten Acyloin-Kondensation mit einer Verbindung der Formel (VIII):



(VII)

in der R_2 wie oben definiert ist und R_7 ein Wasserstoff oder Alkyl oder Cycloalkyl ist; um das Keton der Formel (Va) zu erhalten;

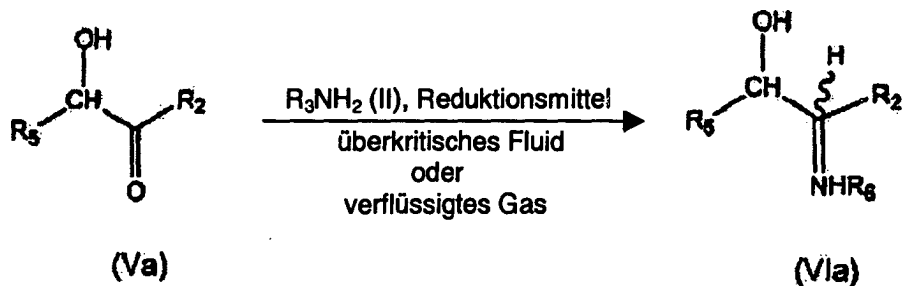


(Va)

in der R_2 und R_5 wie oben definiert sind; und

(ii) das Unterziehen des Ketons der Formel Va einer reduktiven Aminierung mit einem Amin der Formel R_3NH_2 , in der R_3 ein gegebenenfalls substituiertes Alkyl oder Cycloalkyl ist, und einem Reduktionsmittel, um die Verbindung der Formel (Via) zu bilden, wobei die Reaktionen (i) und (ii) in der Anwesenheit eines überkritischen Fluids oder eines verflüssigten Gases durchgeführt werden und die Reaktion ohne Isolierung oder Reinigung der Verbindung der Formel (Va) durchgeführt wird.

[0015] Dieses Verfahren kann durch das folgende Reaktionsschema wiedergegeben werden:

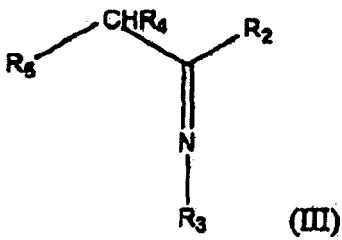


Vorzugsweise ist das Reduktionsmittel H_2 und die Reduktion wird in der Anwesenheit eines geeigneten Katalysators durchgeführt (so dass $\text{R}_6 = \text{R}_3$ ist). Eine andere Option ist jedoch, ein Hydridreduktionsmittel wie NaBH_4 oder LiAlH_4 zu verwenden. Mit der geeigneten Auswahl des Aminreagenzes II (d. h. R_3) und eines Hydridreduktionsmittels wird die Gruppe R_3 , welche anfänglich in dem gebildeten Enamin-Zwischenprodukt vorhanden ist, während des Reduktionsschrittes entfernt, so dass $\text{R}_6 = \text{H}$ sein wird. Bei der Auswahl von anderen R_3 -Gruppen und einem passenden Hydridreduktionsmittel tritt dies nicht ein, so dass $\text{R}_6 = \text{R}_3$ sein wird. Das bzw. die Reduktionsmittel können zu dem Reaktionsgemisch zusammen mit dem sekundären Amin der Formel (II) oder in einem nachfolgenden Schritt zugegeben werden.

[0016] Gemäß einer Ausführungsform der Erfindung ist das Amin (Via) ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Ephedrin ($\text{R}_5 = \text{Phenyl}$, $\text{R}_2 = \text{Methyl}$, $\text{R}_6 = \text{R}_3 = \text{Methyl}$), Isoetharin ($\text{R}_5 = 3,4\text{-Dihydroxyphenyl}$, $\text{R}_2 = \text{Ethyl}$, $\text{R}_6 = \text{R}_3 = \text{Isopropyl}$) und Ritodrin ($\text{R}_5 = 4\text{-Hydroxyphenyl}$, $\text{R}_2 = \text{Methyl}$, $\text{R}_6 = \text{R}_3 = 2\text{-(4-Hydroxyphenyl)ethyl}$). Diese Verbindungen werden vorzugsweise unter Verwendung von Wasserstoff und einem Katalysator als das Reduktionsmittel gebildet, wenngleich sie unter Verwendung eines Hydridreduktionsmittels verwendet werden können.

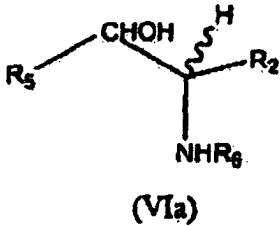
[0017] Gemäß einer alternativen Ausführungsform der Erfindung ist das Amin (Via) ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Methoxamin, Phenylpropanolamin, Ethylnorepinephrin und Metaraminol. Diese Verbindungen können unter Verwendung eines Hydridreduktionsmittels als das Reduktionsmittel gebildet werden.

[0018] Die reduktive Aminierungsreaktion umfasst die Bildung eines Imin-Zwischenprodukts, bevor die Reduktion stattfindet. Ein Verfahren kann zur Bildung eines Imin der Formel (III) bereitgestellt werden

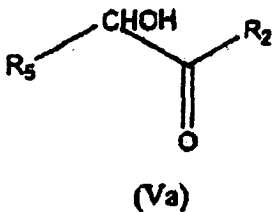


wobei das Verfahren das Umsetzen eines Ketons der Formel (V) wie oben definiert mit einem Amin der Formel R_3NH_2 , in der R_3 wie oben definiert ist, in der Anwesenheit eines überkritischen Fluids oder eines verflüssigten Gases umfasst.

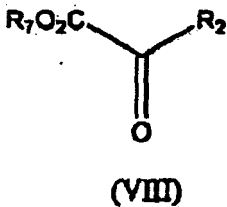
[0019] In der vorliegenden Erfindung für die Synthese eines Amins der Formel (VIa):



umfasst das Verfahren den vorläufigen Schritt der Bildung eines Ketons der Formel (Va):

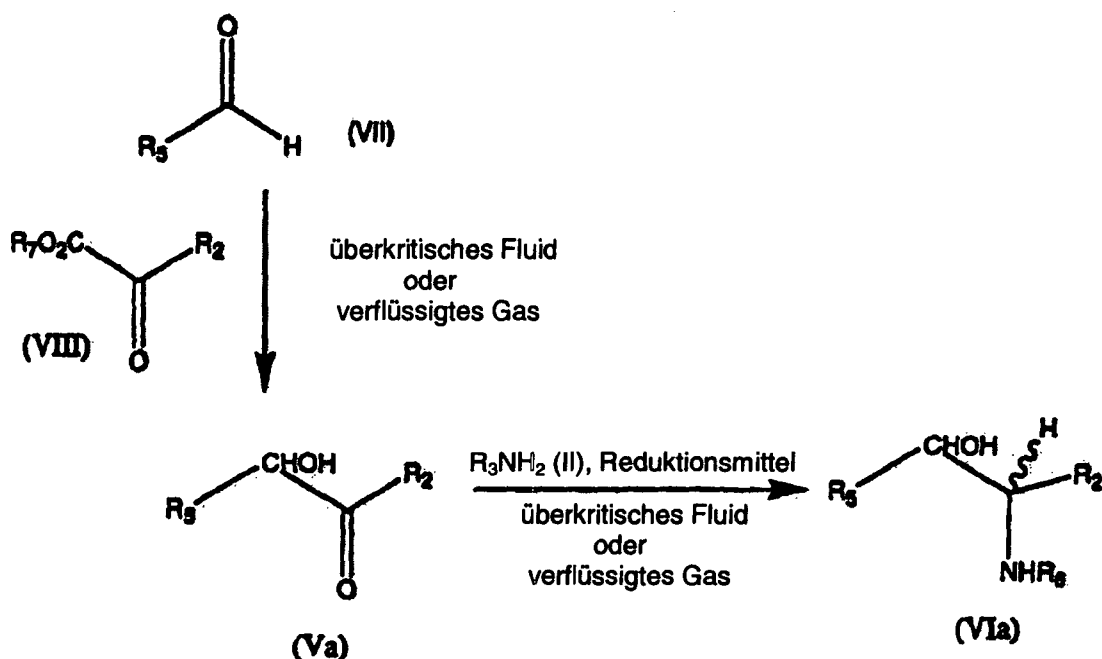


durch Unterziehen eines Aldehyds der Formel R_5-CHO einer Hefe-vermittelten Acyloin-Kondensation mit einer Verbindung der Formel (VIII):



in der R_2 wie oben definiert ist und R_7 ein Wasserstoff oder Alkyl oder Cycloalkyl ist; um das Keton der Formel (Va) zu erhalten, wobei der Acyloin-Kondensations-Schritt in der Anwesenheit eines überkritischen Fluids oder eines verflüssigten Gases durchgeführt wird.

[0020] Diese Schritte sind in dem folgenden Reaktionsschema zusammengefasst:



in der:

R_2 , R_3 , R_5 , R_6 und R_7 wie oben definiert sind.

[0021] Die Reaktion wird ohne Isolierung oder Reinigung der Verbindung der Formel (Va) durchgeführt. Vorzugsweise werden die Reaktionen zum Bilden der Verbindung der Formel (VIa) aus dem Aldehyd R_5-CHO in einem einzigen Gefäß durchgeführt.

[0022] Die Reduktion kann durch ein beliebiges geeignetes Reduktionsmittel bewirkt werden. Entsprechend könnte z. B. das Imin-Zwischenprodukt durch $LiAlH_4$ reduziert werden (in einem passenden überkritischen Fluid oder verflüssigten Gasmedium, welches nicht auf CO_2 basieren sollte wegen einer möglichen Reaktion von CO_2 mit diesem Reagenz), um ein primäres Aminprodukt zu bilden. In einer Ausführungsform der Erfindung wird Wasserstoff und ein passender Hydrierungskatalysator verwendet, um die Reduktion durchzuführen. Dies ergibt Verbindungen der Formel (VIa), in der R_6 die Gruppe R_3 ist, die von dem Aminreagenz R_3NH_2 herrührt. Zu geeigneten Hydrierungskatalysatoren gehören Platin und Palladium. Alle Einzelheiten betreffend geeignete Reduktionsreaktionen und Hydrierungskatalysatoren zum Reduzieren der Kohlenstoff-Stickstoff-Doppelbindung findet man in S. Patai, *The Chemistry of the Carbon-Nitrogen double bond*, Wiley, New York, 1970, Seiten 276–293 und P. N. Rylender, *Catalytic Hydrogenation over Platinum Metals*, Academic Press, New York, 1967, Seiten 123–138.

[0023] In der Situation, in der die reduktive Aminierung eine Hydrierung des Imins in der Anwesenheit eines Katalysators umfasst, ist es bevorzugt, dass die Hefe nach dem Acyloin-Kondensations-Schritt und vor der reduktiven Aminierung aus dem Reaktionsgefäß rückgewonnen wird und der Katalysator nach der reduktiven Aminierung rückgewonnen wird.

[0024] Das bei der reduktiven Aminierung oder der Iminbildungsreaktion verwendete Aminreagenz kann in einer beliebigen zweckmäßigen Form zugegeben werden, die für das Reaktionsmedium geeignet ist. Es kann in Form eines reines Feststoffs, einer Flüssigkeit oder eines Gases oder als Lösung in einem geeigneten Lösungsmittel vorliegen. In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung wurde festgestellt, dass eine ausgezeichnete Umwandlung erhalten wird, wenn das Amin in einem organischen Lösungsmittel zugegeben wird und die Reaktion in einem verflüssigten Gas durchgeführt wird. Das organische Lösungsmittel kann in diesem Fall das gleiche wie das verflüssigte Gas sein.

[0025] In allen der oben beschriebenen breit angelegten Verfahren kann das überkritische Fluid ein beliebiges überkritische Fluid sein, welches die Reaktion nicht stört. Die Temperatur der Reaktion hängt von den Eigenschaften des verwendeten überkritischen Fluids und der in der vollständigen Reaktionssequenz verwendeten Reagenzien ab. Entsprechend könnte die Reaktionstemperatur eine beliebige Temperatur bis zu $200^\circ C$, vorzugsweise bis zu $50^\circ C$ sein, je nach Eignung für die Reaktion. Entsprechend hängt der Druck von den Eigenschaften des überkritischen Fluids ab und könnte im Bereich von 3,4 MPa (500 psi) (für überkritische Fluide mit niedrigem kritischen Druck wie Schwefelhexafluorid) bis zu 48,3 MPa (7000 psi) liegen. Die kritische Tem-

peratur und der kritische Druck von CO₂ sind 31,1°C bzw. 7,4 MPa (1070 psi). Für ein Verfahren, das eine Hefe-vermittelte Reaktion in dem Reaktionsschema umfasst, haben wir festgestellt, dass Kohlendioxid besonders geeignet ist, da die Reaktion bei einer mäßig erhöhten Temperatur, geeigneterweise zwischen 33 bis 42°C, vorzugsweise bei 35°C durchgeführt werden kann. Bei diesen Temperaturen kann der entsprechende Druck im Bereich zwischen 7,4 MPa (1070 psi) und 17,2 MPa (2500 psi) oder höher, vorzugsweise bei 10,3 MPa (1500 psi) liegen.

[0026] Andere geeignete überkritische Fluide sind wie folgt:

Fluid	kritische Temperatur (°C)	kritischer Druck	
		MPa	(psi)
Ethan	32,4	4,9	(707,8)
Distickstoffoxid	36,6	7,2	(1050)
Xenon	16,7	5,8	(847)
Fluoroform (CHF ₃)	26,3	4,9	(705)
Monofluormethan	42	5,6	(812,2)
Schwefelhexafluorid	45,7	3,8	(545,3)
Chlortrifluormethan	29	3,9	(561,3)

[0027] Es sollte beachtet werden, dass überkritisches Ammoniak kein geeignetes überkritisches Fluid ist, in dem die Reaktionen durchgeführt werden können, da Ammoniak die Reaktionen stören kann. Insbesondere kann Ammoniak die Iminbildung oder reduktive Aminierung stören.

[0028] Wenn eines der oben beschriebenen Verfahren in der Anwesenheit eines überkritischen Fluids durchgeführt wird, kann die ins Auge gefasste Verbindung durch Unterziehen des Reaktionsgemisches einer Extraktion mit einem überkritischen Fluid oder einem organischen Lösungsmittel wie Ethylacetat oder Diethylether rückgewonnen werden.

[0029] Weitere Information bezüglich der Anlagenplanung und -steuerung und der Auswahl von geeigneten Drücken und Temperaturen für bestimmte überkritische Fluide findet man in Chemical Synthesis Using Supercritical Fluids, herausgegeben von Philip G Jessop und Walter Leitner.

[0030] Das verflüssigte Gas kann Kohlendioxid, ein Kohlenwasserstoff wie Methan, Ethan, Propan, Butan, Ethylen oder dergleichen oder Gemische davon sein. Es kann verflüssigtes Petroleumgas verwendet werden. Die Reaktionstemperatur und der Druck werden wiederum unter Berücksichtigung der Eigenschaften des verwendeten verflüssigten Gases und der Eigenschaften der Reaktionsreagenzien ausgewählt.

[0031] Sobald die Reaktion in verflüssigtem Gas vollständig abgelaufen ist, wird das System entgast und die ins Auge gefasste Verbindung kann mit einem überkritischen Fluid, einem verflüssigten Gas oder einem organischen Lösungsmittel extrahiert werden.

[0032] Was das bevorzugte Verfahren anbelangt, welches den vorangehenden Schritt einer Hefe-vermittelten Acyloin-Kondensations-Reaktion umfasst, wird angemerkt, dass eine beliebige Hefe verwendet werden kann, die im Stande ist, die Acyloin-Kondensations-Reaktion zu bewirken. Es ist wirtschaftlich vorteilhaft, die billigste verfügbare Hefe zu verwenden und gewöhnliche Bäckerhefe, *Saccharomyces cerevisiae*, ist bevorzugt. Hefestämme, die für andere Zwecke angepasst sind, einschließlich Brauhefe und Wein- oder Sherryhefen können ebenfalls eingesetzt werden. Es können Stämme verwendet werden, die speziell auf eine überkritische Fluidumgebung oder für eine gesteigerte Acyloin-Kondensations-Effizienz angepasst sind; zu solchen Stämmen gehören herkömmlich ausgewählte und genetisch modifizierte Stämme. Für eine maximale Effizienz der Reaktion ist es ratsam, die maximale Oberfläche der Hefe für einen Kontakt mit den Reaktanten zu präsentieren. Dies kann durch Verwenden von "aktiver" Trockenhefe bewirkt werden, welche im Handel als "Instanttrockenhefe" leicht erhältlich ist und bei Raumtemperatur gelagert werden kann. Alternativ kann gut pulverisierte trockene Bäckerhefe verwendet werden. Es können auch andere Hefen, wie etwa die in US-Patent Nr. 4734367 beschriebenen, oder Pilze wie die in Chênevert et al (1992) offenbarten verwendet werden. Der Fachmann ist leicht in der Lage, zu testen, ob ein spezifischer Organismus für die Zwecke der Erfindung funktionsfähig ist, wobei die in dieser Anmeldung beschriebenen Verfahren verwendet werden.

[0033] Wenngleich das Verhältnis von Hefe zu Substrat in Abhängigkeit von dem individuellen System variiert und unter Verwendung von empirischen Routineverfahren leicht experimentell bestimmt wird, haben wir festgestellt, dass für die Umwandlung von Benzaldehyd in Phenylacetylcarbinol das optimale Verhältnis 4,2 g Hefe/mmol Benzaldehyd ist. Erhöhen der Hefemenge führt nur zu einer geringen Erhöhung der Umwandlung und niedrigere Hefemengen ergeben eine niedrige Umwandlung.

[0034] Entsprechend kann die optimale Reaktionszeit leicht bestimmt werden und für das Benzaldehyd-Phenylacetyl-Carbinol-System haben wir Reaktionszeiten von 3 bis 24 Stunden untersucht. Reaktionen, die länger als 24 Stunden dauern, führen nicht zu höheren Ausbeuten.

[0035] Das in dem Verfahren verwendete überkritische Fluid oder verflüssigte Gas kann recycelt werden. Die Hefe kann für andere Zwecke verwendet werden, z. B. in Tierfutter, insbesondere wenn das Fluid oder Gas Kohlendioxid ist.

[0036] Wie er in der vorliegenden Anmeldung verwendet wird, bezieht sich der Begriff "Imin" auf eine beliebige Verbindung, die eine Kohlenstoff-Stickstoff-Doppelbindung enthält, und deshalb schließt dieser Begriff Oxime, Semicarbazone und substituierte oder unsubstituierte Arylhydrazone (wie etwa 2,4-Dinitrophenylhydrazon) ein.

[0037] Der Begriff "Amin" wird in dieser Anmeldung in seinem weitesten Sinn verwendet, so dass er sich auf eine beliebige Verbindung bezieht, die ein Stickstoffatom enthält. Der Begriff Amin umfasst deshalb Ammoniak, primäre, sekundäre und tertiäre Amine einschließlich Alkylamine und Cycloalkylamine, Hydroxyamine, Alkoxy- und Aryloxyamine, Alkenylamine, Alkynylamine, Amine mit siliciumhaltigen Substituenten wie Trimethylsilan, stickstoffhaltige heterocyclische Verbindungen, Heterocyclylamine, Alkylsulfonylamine, Cycloalkylsulfonylamine, Arylsulfonylamine, Acylamine (d. h. Amide), Alkylthioamine, Cycloalkylthioamine, Benzylthioamine, Acylthioamine, Amine mit phosphorhaltigen Substituenten, Semicarbazide, Hydrazine und Arylhydrazine, die alle gegebenenfalls mit einem oder mehreren unschädlichen Substituenten substituiert sein können.

[0038] Wenn angegeben ist, dass eine Gruppe "substituiert" sein kann, versteht sich, dass die Gruppe einen oder mehrere Substituenten, ausgewählt aus Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, Alkynyl, Aryl, Halogen, Halogenalkyl, Halogencycloalkyl, Halogenalkenyl, Halogenalkinyl, Halogenaryl, Hydroxy, Alkoxy, Alkenyloxy, Aryloxy, Benzoyloxy, Halogenalkoxy, Halogenalkenyloxy, Halogenaryloxy, Nitro, Nitroalkyl, Nitrocycloalkyl, Nitroalkenyl, Nitroalkinyl, Nitroaryl, Nitroheterocyclyl, Amino, Alkylamino, Cycloalkylamino, Dialkylamino, Dicycloalkylamino, Alkenylamino, Alkynylamino, Arylamino, Diarylamino, Benzylamino, Dibenzylamino, Acyl, Alkenylacyl, Alkynylacyl, Arylacyl, Acylamino, Diacylamino, Acyloxy, Alkylsulfonyloxy, Cycloalkylsulfonyloxy, Arylsulfenyloxy, Heterocyclyl, Heterocycloxy, Heterocyclamino, Halogenheterocyclyl, Alkylsulfenyl, Cycloalkylsulfenyl, Arylsulfenyl, Carboalkoxy, Carboaryloxy, Mercapto, Alkylthio, Cycloalkylthio, Benzylthio, Acylthio und phosphorhaltigen Gruppen, einschließen kann. Soweit zweckmäßig, können diese Gruppen durch geeignete Schutzgruppen geschützt sein.

[0039] Vorzugsweise wird der oder jeder Substituent ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Halogen, Halogenalkyl, Halogencycloalkyl (einschließlich Trihalogenmethyl, als ein Beispiel), Nitro, Hydroxy, Alkoxy, Amino, Carbonyl, Thioxy und Thioalkoxy.

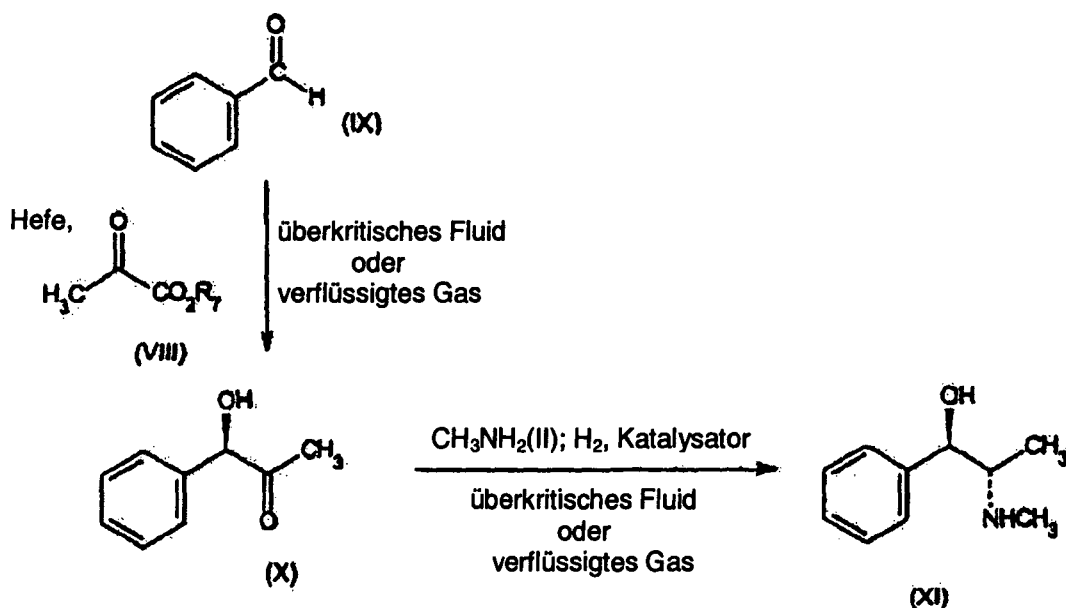
[0040] Der Begriff "Alkyl", der entweder allein oder in einem zusammengesetzten Wort wie "gegebenenfalls substituiertes Alkyl" verwendet wird, bezeichnet geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, vorzugsweise C₁-C₁₈-Alkyl. Der Begriff "Cycloalkyl", der entweder allein oder in einem zusammengesetzten Wort wie "gegebenenfalls substituiertes Cycloalkyl" verwendet wird, bezeichnet mono- oder polycyclisches Alkyl, vorzugsweise C₁₋₁₈-Cycloalkyl. Zu Beispielen für geradkettiges und verzweigtes Alkyl gehören Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sec-Butyl, tert-Butyl, Amyl, Isoamyl, sec-Amyl, 1,2-Dimethylpropyl, 1,1-Dimethylpropyl, Hexyl, 4-Methylpentyl, 1-Methylpentyl, 2-Methylpentyl, 3-Methylpentyl, 1,1-Dimethylbutyl, 2,2-Dimethylbutyl, 3,3-Dimethylbutyl, 1,2-Dimethylbutyl, 1,3-Dimethylbutyl, 1,2,2-Trimethylpropyl, 1,1,2-Trimethylpropyl, Heptyl, 5-Methylhexyl, 1-Methylhexyl, 2,2-Dimethylpentyl, 3,3-Dimethylpentyl, 4,4-Dimethylpentyl, 1,2-Dimethylpentyl, 1,3-Dimethylpentyl, 1,4-Dimethylpentyl, 1,2,3-Trimethylbutyl, 1,1,2-Trimethylbutyl, Nonyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Methyloctyl, 1-, 2-, 3-, 4- oder 5-Ethylheptyl, 1-, 2- oder 3-Propylhexyl, Decyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- und 8-Methylnonyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5- oder 6-Ethylloctyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Propylheptyl, Undecyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- oder 9-Methyldecyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Ethylnonyl, 1-, 2-, 3-, 4- oder 5-Propylloctyl, 1-, 2- oder 3-Butylheptyl, 1-Pentylhexyl, Dodecyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- oder 10-Methylundecyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Ethyldecyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5- oder 6-Propylnonyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Butyloctyl, 1-2-Pentylheptyl und dergleichen. Zu Beispielen für cyclisches Alkyl gehören Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cy-

clooctyl, Cyclononyl und Cyclodecyl und dergleichen. In einigen Fällen wird durch die Verwendung des Ausdrucks "C1-Cx Alkyl oder Cycloalkyl" angegeben, dass die Alkyl- oder Cycloalkylgruppe eine bestimmte Größe oder Länge aufweist. Die Zahl der angegebenen Kohlenstoffatome soll sich auf die Zahl der Kohlenstoffatome in der Alkyl- oder Cycloalkylgruppe mit Ausschluss irgendwelcher weiteren Substituenten beziehen.

[0041] In einer bevorzugten Ausführungsform ist die Verbindung der Formel (VIII) (eine α -Ketocarbonsäure oder Carbonsäureester) Brenztraubensäure oder ein Pyruvatpuffer (d. h. R_7 ist CH_3).

[0042] In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung ist die Verbindung der Formel (VII) substituierter oder unsubstituierter Benzaldehyd, die Verbindung der Formel (V) ist substituiertes oder unsubstituiertes Phenylacetylcarbinol und die Verbindung der Formel (VIa) ist Ephedrin oder ein Derivat davon.

[0043] In einer besonders bevorzugten Ausführungsform der Erfindung wird ein Verfahren zum Bilden von Ephedrin oder eines Derivats davon aus einem substituierten oder unsubstituierten Benzaldehyd bereitgestellt, wobei das Verfahren dem Reaktionsschema E entspricht:



wobei R_7 wie oben definiert ist.

[0044] Es ist klar, dass der Benzaldehyd (IX), die Brenztraubensäure (VIII) oder beide gegebenenfalls substituiert sein können und dass Pyruvat, z. B. Natriumpyruvat, als Alternative für Brenztraubensäure verwendet werden kann. Als eine weitere Alternative kann eine Vorstufe von Brenztraubensäure, welche in situ in Brenztraubensäure umgewandelt werden kann, z. B. Milchsäure, verwendet werden, sofern das überkritische Fluid oder verflüssigte Gas nicht Kohlendioxid ist. Aromatische Aldehyde, die mit Alkyl oder Cycloalkyl, Aryl, Halogen, Nitro, Hydroxy, Alkoxy, Amino, Carbonyl, Thioxy oder Thioalkoxygruppen oder aus diesen Gruppen zusammengesetzten Gruppen substituiert sind, können ebenfalls anstelle von Benzaldehyd in dieser bevorzugten Ausführungsform der Erfindung verwendet werden.

[0045] Für Natriumpyruvat oder Brenztraubensäure liegt der pH der Pyruvat/Citrat-Pufferlösung vorzugsweise zwischen 5 und 6 und beträgt mehr bevorzugt pH 6. Zwischen 0,6 und 1,2 ml Puffer/g Hefe sollten vorzugsweise für optimale Ergebnisse verwendet werden.

[0046] Um jeglichen Zweifel zu vermeiden, versteht es sich, dass, wenn die der Reduktion unterzogene Verbindung andere funktionelle Gruppen enthält, die durch das in der Erfindung verwendete Reduktionsmittel reduziert werden können, die entsprechende ins Auge gefasste Verbindung (definiert oder beschrieben durch Worte oder chemische Struktur) so interpretiert werden sollte, dass sie entsprechende Verbindungen einschließt, die reduzierte funktionelle Gruppen anstelle der ursprünglichen funktionellen Gruppen einschließen.

[0047] Gemäß der vorliegenden Erfindung wird auch eine Verbindung bereitgestellt, die durch eines der vorstehend beschriebenen Verfahren hergestellt wird.

BEISPIELE

[0048] Die Erfindung wird nun ausschließlich unter Bezugnahme auf die folgenden nicht-beschränkenden Beispiele ausführlicher beschrieben.

Beispiel 1: Reaktion in überkritischem Kohlendioxid unter Verwendung von flüssigem Methylamin

[0049] Phenylacetylcarbinol (0,2 g, 1,3 mmol), Palladiumkatalysator (0,05 g) und flüssiges Methylamin (3 ml) wurden in ein 250 ml-Edelstahldruckgefäß gegeben. Das Gefäß wurde mit Wasserstoffgas unter einem Druck bis zu 2,8 MPa (400 psi) gesetzt und dann bis zu einem Gesamtdruck von 10,3 MPa (1500 psi) durch Einpumpen von getrocknetem flüssigen Kohlendioxid in das Gefäß unter Druck gesetzt. Das Gefäß wurde dann 24 h in einem Wasserbad mit 35°C gerührt. Nach 24 h wurde das Reaktionsgefäß auf Raumtemperatur gekühlt und langsam entgast. Der Inhalt und der Rückstand des Gefäßes wurden dreimal mit Diethylether gewaschen und filtriert. Eine gaschromatografische Analyse zeigte eine 78%ige Umwandlung von Phenylacetylcarbinol (PAC) in Ephedrin.

Beispiel 2: Reaktion in überkritischem Kohlendioxid unter Verwendung von Methylamin in THF

[0050] Phenylacetylcarbinol (0,2 g, 1,3 mmol), Palladiumkatalysator (0,05 g) und ein 5-facher Überschuss von 2,0 M Methylamin in THF (3,125 ml, 6,45 mmol) wurden in ein 250 ml-Edelstahldruckgefäß gegeben. Das Gefäß wurde bis zu 2,8 MPa (400 psi) mit Wasserstoffgas und dann bis zu einem Gesamtdruck von 10,3 MPa (1500 psi) durch Einpumpen von getrocknetem flüssigen Kohlendioxid in das Gefäß unter Druck gesetzt. Das Gefäß wurde dann 24 h in einem Wasserbad mit 35°C gerührt. Nach 24 h wurde das Reaktionsgefäß auf Raumtemperatur gekühlt und langsam entgast. Der Inhalt und der Rückstand des Gefäßes wurden dreimal mit Diethylether gewaschen und filtriert. Eine gaschromatografische Analyse zeigte eine 46%ige Umwandlung von Phenylacetylcarbinol (PAC) in Ephedrin.

Beispiel 3: Reaktion in überkritischem Kohlendioxid unter Verwendung von gasförmigem Methylamin

[0051] Phenylacetylcarbinol (0,2 g, 1,3 mmol) und Palladiumkatalysator (0,05 g) wurden in ein 250 ml-Edelstahldruckgefäß gegeben. Wasserfreies gasförmiges Methylamin wurde bis zu einem Druck von ungefähr 0,7 MPa (100 psi) in das Gefäß eingeleitet. Das Gefäß wurde dann bis zu 2,8 MPa (400 psi) mit Wasserstoffgas und bis zu einem Enddruck von 10,3 MPa (1500 psi) durch Einpumpen von getrocknetem flüssigen Kohlendioxid in das Gefäß unter Druck gesetzt. Das Gefäß wurde dann 24 h in einem Wasserbad mit 35°C gerührt. Nach 24 h wurde das Reaktionsgefäß auf Raumtemperatur gekühlt und langsam entgast. Der Inhalt und der Rückstand des Gefäßes wurden dreimal mit Diethylether gewaschen und filtriert. Eine gaschromatografische Analyse zeigte eine 32%ige Umwandlung von Phenylacetylcarbinol (PAC) in Ephedrin.

Beispiel 4: Reaktion in flüssigem Kohlendioxid unter Verwendung von flüssigem Methylamin

[0052] Phenylacetylcarbinol (0,2 g, 1,3 mmol), Palladiumkatalysator (0,05 g) und flüssiges Methylamin (3 ml) wurden in ein 250 ml-Edelstahldruckgefäß gegeben. Das Gefäß wurde bis zu 2,8 MPa (400 psi) mit Wasserstoffgas und dann bis zu einem Gesamtdruck von 10,3 MPa (1500 psi) durch Einpumpen von getrocknetem flüssigen Kohlendioxid in das Gefäß unter Druck gesetzt. Das Gefäß wurde dann 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach 24 h wurde das Reaktionsgefäß langsam entgast. Der Inhalt und der Rückstand des Gefäßes wurden dreimal mit Diethylether gewaschen und filtriert. Eine gaschromatografische Analyse zeigte eine 63%ige Umwandlung von Phenylacetylcarbinol (PAC) in Ephedrin.

Beispiel 5: Reaktion in flüssigem Kohlendioxid unter Verwendung von Methylamin in THF

[0053] Phenylacetylcarbinol (0,2 g, 1,3 mmol), Palladiumkatalysator (0,05 g) und ein 5-facher Überschuss von 2,0 M Methylamin in THF (3,125 ml, 6,45 mmol) wurden in ein 250 ml-Edelstahldruckgefäß gegeben. Das Gefäß wurde bis zu 2,8 MPa (400 psi) mit Wasserstoffgas und dann bis zu einem Gesamtdruck von 10,3 MPa (1500 psi) durch Einpumpen von getrocknetem flüssigen Kohlendioxid in das Gefäß unter Druck gesetzt. Das Gefäß wurde dann 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach 24 h wurde das Reaktionsgefäß langsam entgast. Der Inhalt und der Rückstand des Gefäßes wurde dreimal mit Diethylether gewaschen und filtriert. Eine gaschromatografische Analyse zeigte eine 97%ige Umwandlung von Phenylacetylcarbinol (PAC) in Ephedrin.

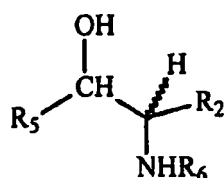
Beispiel 6: Kombinierte Hefe-vermittelte Acyloin-Kondensation von Benzaldehyd und reduktive Aminierung zum Bilden von Ephedrin

[0054] Benzaldehyd (0,137 g, 1,3 mmol), Natriumpyruvat (2,168 g, 19,7 mmol), pH 6-Citratpuffer (5,4 ml) und Hefe (5,4 g) wurden in ein 250 ml-Edelstahldruckgefäß gegeben. Dieses Gefäß wurde durch Einpumpen von getrocknetem flüssigen Kohlendioxid in das Gefäß unter einen Druck von 10,3 MPa (1500 psi) gesetzt. Das Gefäß wurde dann 24 h in einem Wasserbad mit 35°C gerührt. Nach 24 h wurde das Reaktionsgefäß auf Raumtemperatur gekühlt und langsam entgast.

[0055] Phenylacetylcarbinol (0,2 g, 1,3 mmol), Palladiumkatalysator (0,05 g) und ein 5-facher Überschuss von 2,0 M Methylamin in THF (3,125 ml, 6,45 mmol) wurden dann in das Edelstahldruckgefäß gegeben. Das Gefäß wurde bis zu 2,8 MPa (400 psi) mit Wasserstoffgas und dann bis zu einem Gesamtdruck von 10,3 MPa (1500 psi) durch Einpumpen von getrocknetem flüssigen Kohlendioxid in das Gefäß unter Druck gesetzt. Das Gefäß wurde dann 24 h in einem Wasserbad mit 35°C gerührt. Nach 24 h wurde das Reaktionsgefäß auf Raumtemperatur gekühlt und langsam entgast. Der Inhalt und der Rückstand des Gefäßes wurde dreimal mit Diethylether gewaschen und filtriert. Eine gaschromatografische Analyse zeigte eine 60%ige Umwandlung von Phenylacetylcarbinol (PAC) in Ephedrin.

Patentansprüche

1. Ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (VIa):



(VIa)

in der

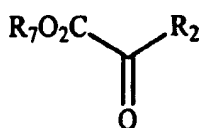
R₂ ein gegebenenfalls substituiertes C1-C6 Alkyl oder Cycloalkyl ist;

R₅ ein gegebenenfalls substituiertes Aryl, ein gegebenenfalls substituiertes Alkyl oder Arylcycloalkyl ist oder ein gegebenfalls substituiertes Alkyl oder Cycloalkyl ist; und

R₆ Wasserstoff oder ein gegebenfalls substituiertes C1-C6 Alkyl oder Cycloalkyl ist;

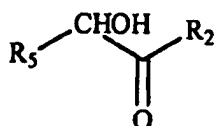
das Verfahren umfassend:

(i) das Unterziehen eines Aldehyds der Formel R₅-CHO einer Hefe-vermittelten Acyloin-Kondensation mit einer Verbindung der Formel (VIII):



(VIII)

in der R₂ wie oben definiert ist und R₇ ein Wasserstoff oder Alkyl oder Cycloalkyl ist; um das Keton der Formel (Va) zu erhalten;



(Va)

in der R₂ und R₅ wie oben definiert sind; und

(ii) das Unterziehen des Ketons der Formel Va einer reduktiven Aminierung mit einem Amin der Formel R₃NH₂, in der R₃ ein gegebenfalls substituiertes Alkyl oder Cycloalkyl ist,

und einem Reduktionsmittel, um die Verbindung der Formel (VIa) zu bilden,

wobei die Reaktionen (i) und (ii) in der Anwesenheit eines überkritischen Fluids oder eines verflüssigten Gases durchgeführt werden und die Reaktion ohne Isolierung oder Reinigung der Verbindung der Formel (Va) durch-

geführt wird.

2. Das Verfahren nach Anspruch 1, wobei das Reduktionsmittel Wasserstoff ist und die Reduktion in der Anwesenheit eines Katalysators durchgeführt wird.

3. Das Verfahren nach Anspruch 2, wobei der Katalysator Platin oder Palladium ist.

4. Das Verfahren nach Anspruch 1, wobei das Reduktionsmittel ein Hydridreduktionsmittel ist.

5. Das Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei die Verbindung der Formel (VIa) ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Ephedrin ($R_5 = \text{Phenyl}$, $R_2 = \text{Methyl}$, $R_6 = R_3 = \text{Methyl}$), Isoetharin ($R_5 = 3,4\text{-Dihydroxyphenyl}$, $R_2 = \text{Ethyl}$, $R_6 = R_3 = \text{Isopropyl}$) und Ritodrin ($R_5 = 4\text{-Hydroxyphenyl}$, $R_2 = \text{Methyl}$, $R_6 = R_3 = 2\text{-(4-Hydroxyphenyl)ethyl}$).

6. Das Verfahren nach Anspruch 1 oder Anspruch 4, wobei das Amin (VIa) ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Methoxamin, Phenylpropanolamin, Ethylnorepinepherin und Metaraminol.

7. Das Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, wobei die Reaktionstemperatur 200°C oder weniger beträgt.

8. Das Verfahren nach Anspruch 7, wobei die Reaktionstemperatur 50°C oder weniger beträgt.

9. Das Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 8, wobei die Reaktion bei einem Druck zwischen 3.4 MPa (500 psi) und 48.3 MPa (7000 psi) durchgeführt wird.

10. Das Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 9, wobei das überkritische Fluid ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Kohlendioxid, Ethan, Distickstoffoxid, Xenon, Fluoroform (CHF_3), Monofluormethan, Schwefelhexafluorid und Chlortrifluormethan.

11. Das Verfahren nach Anspruch 10, umfassend den Schritt der Rückgewinnung der Verbindung der Formel (VIa) durch Unterziehen des Reaktionsgemisches einer Extraktion mit einem überkritischen Fluid oder einem organischen Lösungsmittel.

12. Das Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 9, wobei die reduktive Aminierung in einem verflüssigten Gas ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus verflüssigtem Kohlendioxid oder einem verflüssigten Kohlenwasserstoffgas durchgeführt wird.

13. Das Verfahren nach Anspruch 12, umfassend den Schritt des Entgasens des Gefäßes, in dem die reduktive Aminierung durchgeführt wurde, nach Vervollständigung der Reaktion und die Extraktion der Verbindung der Formel (VIa) mit einem überkritischen Fluid, einem verflüssigten Gas oder einem organischen Lösungsmittel.

14. Das Verfahren nach Anspruch 12 oder Anspruch 13, wobei die reduktive Aminierung in flüssigem Kohlenstoffdioxid bei einem Druck zwischen 7.4 MPa (1070 psi) bis 17.2 MPa (2500 psi) durchgeführt wird.

15. Das Verfahren nach einem der Ansprüche 12 bis 14, wobei das Amin $R_3\text{NH}_2$ der Reaktion in einem organischen Lösungsmittel zugegeben wird.

16. Das Verfahren nach einem der vorherigen Ansprüche, umfassend den Schritt des Recyclens des überkritischen Fluids oder verflüssigten Gases.

17. Das Verfahren nach einem der vorherigen Ansprüche, wobei die Hefe *Saccharomyces cerevisiae* ist.

18. Das Verfahren nach einem der vorherigen Ansprüche, wobei $R_5\text{-CHO}$ Benzaldehyd (R_5 ist Phenyl) und R_2 Methyl ist und die Hefe in einer Menge von ungefähr 4.2 g Hefe/mmol Benzaldehyd zugegeben wird.

19. Das Verfahren nach Anspruch 18, wobei die Acyloin-Kondensations-Reaktion über einen Zeitraum von zwischen 3 und 24 Stunden durchgeführt wird.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen