



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
EIDGENÖSSISCHES INSTITUT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑪ CH 694 730 A5

⑤① Int. Cl.⁷: C 07 B 041/12
B 01 J 031/02

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ **PATENTSCHRIFT** A5

⑳ Gesuchsnummer: 00231/01

㉒ Anmeldungsdatum: 08.02.2001

③⑩ Priorität: 09.02.2000 JP 2000-031798
10.02.2000 JP 2000-033295

㉔ Patent erteilt: 30.06.2005

④⑤ Patentschrift veröffentlicht: 30.06.2005

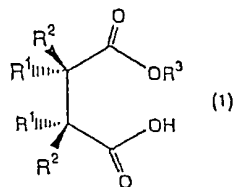
⑦③ Inhaber:
Sumitomo Chemical Company, Limited
5-33, Kitahama 4-chome
Chuo-ku Osaka 541-8550 (JP)

⑦② Erfinder:
Hiroshi Souda, 1-9-1-305, Tamagawa
Takatsuki-shi, Osaka (JP)
Kazunori Iwakura, 2-1-128, Kuwata-cho
Ibaraki-shi Osaka (JP)

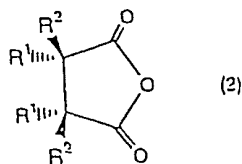
⑦④ Vertreter:
A. Braun, Braun, Héritier, Eschmann AG
Patentanwälte, Holbeinstrasse 36-38
4051 Basel (CH)

⑤④ **Verfahren zum Herstellen optisch aktiver Hemiester.**

⑤⑦ Es wird ein Verfahren zum Herstellen eines optisch aktiven Hemiesters der Formel (1) offenbart:



worin R¹, R² und R³ die gleichen Bedeutungen darstellen, wie unten beschrieben, welches die Umsetzung eines zyklischen Saureanhydrids der Formel (2):



worin R¹ und R² verschieden sind und unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine Al-

kylgruppe, welche wahlweise mit einer Alkoxygruppe oder einem Halogenatom und ähnlichem substituiert ist, darstellen, mit einer Hydroxyverbindung der Formel (3):



worin R³ eine Alkylgruppe, welche wahlweise mit einer Alkoxygruppe, einer Phenoxygruppe, einer Dialkylaminogruppe oder einem Halogenatom und ähnlichem substituiert ist, darstellt, in Anwesenheit eines asymmetrischen Katalysators umfasst.



Beschreibung

Gebiet der Erfindung

5 Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zum Herstellen eines optisch aktiven Hemiesters.

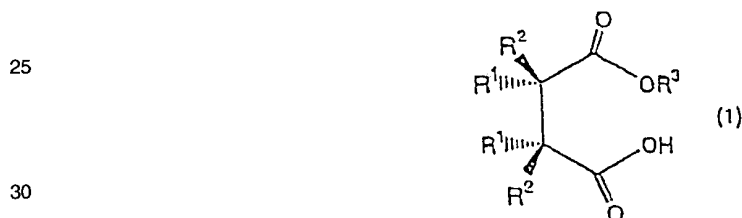
Hintergrund der Erfindung

10 Ein optisch aktiver Hemiester, beispielsweise ein Imidazolidin-2-on-Hemiester-Derivat, war als Zwischenprodukt zum Synthetisieren von d-Biotin (Vitamin H) und ähnlichem bekannt. Es war ein Verfahren zum Herstellen von Hemiester-Zwischenprodukt-Derivaten durch Ringöffnungsreaktionen eines zyklischen Säureanhydrids unter Verwendung einer Komplexverbindung von Alkaloiden und Dialkylzink, wie in Bull. Chem. Soc. Jpn., 1993, 66, 2128 beschrieben, und ein Verfahren der Verwendung eines optisch aktiven Diisopropoxytitans TADDOLates, wie in J. Org. Chem., 1998, 63, 1190 beschrieben, bekannt.

Zusammenfassung der Erfindung

Erfindungsgemäss kann ein optisch aktiver Hemiester mit guter optischer Aktivität industriell vorteilhaft hergestellt werden.

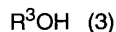
20 Der erste Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft ein Verfahren zum Herstellen eines optisch aktiven Hemiesters der Formel (1):



wobei R¹, R² und R³ die gleichen Bedeutungen wie unten beschrieben haben, welches Umsetzung eines zyklischen Säureanhydrids der Formel (2):



mit einer Hydroxyverbindung der Formel (3):



in Anwesenheit eines asymmetrischen Katalysators umfasst, der eine Lewis-Säure-Verbindung, welche aus einem Halogenid, Alkoxid oder Trifluormethansulfonat eines Elements der Gruppe 3, 4, 13 oder 14 des Periodensystems der Elemente ausgewählt ist, und einen optisch aktiven Liganden, welcher aus einer Diol-, Aminoalkohol- oder Bisoxazolinverbindung ausgewählt wird, umfasst,

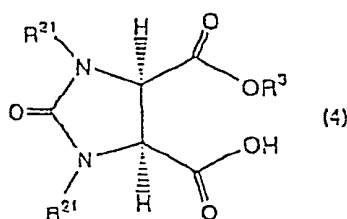
wobei in den Formeln (1), (2) und (3) R¹ und R² verschieden sind und unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine Alkylgruppe, welche wahlweise mit einer Alkoxygruppe oder einem Halogenatom substituiert ist, eine Alkenylgruppe, welche wahlweise mit einer Alkoxygruppe oder einem Halogenatom substituiert ist, eine Aralkylgruppe, welche wahlweise mit einer Alkylgruppe, einer Alkoxygruppe oder einem Halogenatom substituiert ist, eine Arylgruppe, welche wahlweise mit einer Alkylgruppe, einer Alkoxygruppe oder einem Halogenatom substituiert ist, oder eine Gruppe der Formel (10): R^aO-, R^bNH oder R^aR^bN darstellen, worin R^a eine Alkylgruppe, eine Aralkylgruppe, eine Silylgruppe oder eine Acylgruppe darstellt, und R^b eine Acylgruppe, eine Alkoxy-carbonylgruppe, eine Aralkyloxycarbonylgruppe, eine Alkylsulfonylgruppe, eine Haloalkylsulfonylgruppe oder eine Arylsulfonylgruppe darstellt, oder

65

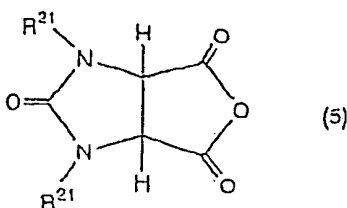
R¹-Gruppen oder R²-Gruppen an deren Endstellen derart gebunden sein können, dass ein Ring gebildet wird; und

R₃
 eine Alkylgruppe, welche wahlweise mit einer Alkoxygruppe, einer Phenoxygruppe, einer Dialkylamino-
 5 gruppe oder einem Halogenatom substituiert ist,
 eine Aralkylgruppe, welche wahlweise mit einer Alkylgruppe, einer Alkoxygruppe, einer Phenoxygruppe,
 einer Nitrogruppe oder einem Halogenatom substituiert ist,
 eine Arylgruppe, welche wahlweise mit einer Alkylgruppe, einer Alkoxygruppe, einer Nitrogruppe oder
 einem Halogenatom substituiert ist, darstellt.

10 Der zweite Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft ein Verfahren zum Herstellen eines optisch aktiven Imidazolidin-2-ons der Formel (4):



wobei R²¹ das gleiche darstellt, wie unten beschrieben, und R³ das gleiche darstellt, wie oben definiert,
 25 welches die Umsetzung eines zyklischen Säureanhydrids der Formel (5):



35 worin R²¹
 eine Alkylgruppe, welche wahlweise mit einer Alkoxygruppe oder einem Halogenatom substituiert ist,
 eine Aralkylgruppe, welche wahlweise mit einer Alkylgruppe, einer Alkoxygruppe oder einem Halogenatom
 40 substituiert ist,
 eine Arylgruppe, welche wahlweise mit einer Alkylgruppe, einer Alkoxygruppe oder einem Halogenatom
 substituiert ist, darstellt,
 mit einer Hydroxyverbindung der Formel (3):



wobei R³ das gleiche ist, wie oben definiert, in Anwesenheit eines optisch aktiven Alkaloids, welches
 aus Chinin, Epichinin, Cinchonin und Cinchonidin ausgewählt ist, umfasst.

Genauere Beschreibung

50 Zunächst wird der erste Aspekt der vorliegenden Erfindung erläutert.

Bei dem zyklischen Säureanhydrid der Formel (2) umfassen Beispiele des Halogenatoms, welches
 durch R¹ oder R² dargestellt ist, ein Fluoratom, ein Chloratom, ein Bromatom und ein Jodat.

Beispiele der Alkylgruppe, welche wahlweise mit einer Alkoxygruppe oder einem Halogenatom substi-
 55 tuiert ist, dargestellt durch R¹ oder R², umfassen

eine lineare, verzweigte oder zyklische Alkylgruppe mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen, wobei diese Alkyl-
 gruppe wahlweise mit einem Halogenatom, einer Alkoxygruppe (beispielsweise einer [C1-C5]-Alkoxy-
 gruppe, wie etwa einer Methoxy-, Ethoxy-, n-Propoxy- oder i-Propoxygruppe, n-Butoxygruppe, s-Butoxy-
 gruppe, t-Butoxygruppe, n-Pentyloxygruppe, i-Pentyloxygruppe oder Neopentyloxygruppe) und ähnlichem
 substituiert ist.

60 Spezifische Beispiele der wahlweise substituierten Alkylgruppe umfassen eine Methylgruppe, eine
 Ethylgruppe, eine n-Propylgruppe, eine i-Propylgruppe, eine n-Butylgruppe, eine i-Butylgruppe, eine
 s-Butylgruppe, eine t-Butylgruppe, eine n-Pentylgruppe, eine Isoamylgruppe, eine Hexylgruppe, eine He-
 ptylgruppe, eine Octylgruppe, eine Nonylgruppe, eine Decylgruppe, eine Cyclopentylgruppe, eine Cyclo-
 hexylgruppe, eine Cycloheptylgruppe, eine Chlormethylgruppe, eine Dichlormethylgruppe, eine Trichlor-
 65 methylgruppe, eine Brommethylgruppe, eine 1-Chlorethylgruppe, eine 2-Chlorethylgruppe, eine 1,2-Di-

chlorethylgruppe, eine 2,2,2-Trichlorethylgruppe, eine Methoxymethylgruppe, eine 2-Methoxyethylgruppe und ähnliches.

Beispiele der Alkenylgruppe, welche wahlweise mit einer Alkoxygruppe oder einem Halogenatom substituiert ist, umfassen eine (C2-C3)-Alkenylgruppe, welche wahlweise mit einer (C1-C5)-Alkoxygruppe oder einem Halogenatom substituiert ist. Spezifische Beispiele davon umfassen eine Vinylgruppe, eine Propen-1-yl-Gruppe, eine Propen-2-yl-Gruppe, eine 2-Methylpropen-1-yl-Gruppe, eine 2,2-Dichlor-vinylgruppe, eine 2,2-Dibromvinylgruppe, eine 2-Methoxyvinylgruppe und Ähnliches.

Beispiele der Aralkylgruppe, welche wahlweise mit einer Alkylgruppe, einer Alkoxygruppe oder einem Halogenatom substituiert ist, umfassen eine (C7-C11)-Aralkylgruppe, welche wahlweise mit einer (C1-C5)-Alkylgruppe (beispielsweise einer Methylgruppe, einer Ethylgruppe, n-Propylgruppe, i-Propylgruppe oder n-Butylgruppe, s-Butylgruppe, t-Butylgruppe, n-Pentylgruppe, i-Pentylgruppe oder Neopentylgruppe), einer (C1-C5)-Alkoxygruppe oder einem Halogenatom substituiert ist.

Spezifische Beispiele davon umfassen eine Benzylgruppe, eine 1-Phenethylgruppe, eine 2-Phenethylgruppe, eine α -Naphthylmethylgruppe, eine β -Naphthylmethylgruppe und ähnliches, wobei aromatische Ringe davon wahlweise mit mindestens einer Gruppe, welche aus dem Halogenatom, der Alkoxygruppe oder der Alkylgruppe, wie oben beschrieben, ausgewählt ist, substituiert sind.

Beispiele der Arylgruppe, welche wahlweise mit einer Alkylgruppe, einer Alkoxygruppe oder einem Halogenatom substituiert ist, umfassen eine (C6-C18)-Arylgruppe (beispielsweise eine Phenyl-, Naphthyl-, Anthranyl- oder Phenanthrylgruppe), welche wahlweise mit dem Halogenatom, der (C1-C5)-Alkyl- oder der (C1-C5)-Alkoxygruppe, wie oben beschrieben, und ähnlichem substituiert sein kann.

Beispiele der Alkylgruppe, Aralkylgruppe, Silylgruppe oder Acylgruppe, welche durch R^a dargestellt sind, umfassen jeweils eine (C1-C5)-Alkylgruppe, wie etwa eine Methylgruppe, eine Ethylgruppe, eine Propylgruppe, eine n-Butylgruppe, t-Butylgruppe, eine Pentylgruppe oder ähnliches,

eine (C7-C8)-Aralkylgruppe, wie etwa eine Benzylgruppe oder eine Phenethylgruppe, eine Silylgruppe mit drei (C1-C4)-Alkylgruppen, wie etwa eine Trimethylsilylgruppe, eine t-Butyldimethylsilylgruppe oder ähnliches, eine (C2-C6)-Acylgruppe, wie etwa eine Acetylgruppe, eine Benzoylgruppe oder ähnliches.

Beispiele der Acylgruppe, welche durch R^b dargestellt ist, umfassen die gleichen Acylgruppen, wie oben beschrieben. Beispiele der Alkylgruppe in der Alkoxy-carbonylgruppe oder der Alkylsulfonylgruppe und Beispiele der Aralkylgruppe in der Aralkyloxy-carbonylgruppe umfassen jeweils die gleichen Gruppen, wie oben für R^a definiert.

Spezifische Beispiele der Arylsulfonylgruppe umfassen eine p-Toluolsulfonylgruppe oder ähnliches. Spezifische Beispiele der Alkylsulfonylgruppe umfassen eine Methylsulfonylgruppe. Spezifische Beispiele der Haloalkylsulfonylgruppe umfassen eine Trifluormethansulfonylgruppe und ähnliches.

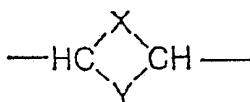
Beispiele der Gruppe, welche durch R^1 -Gruppen oder R^2 -Gruppen gebildet wird, umfassen eine Gruppe der folgenden Formel (9a) bis (9d):

(9a) $-(CH_2)_n-$, wobei n eine ganze Zahl von 2 bis 4 ist,

(9b) $=C(CH_3)_2$,

(9c) $-NR^{21}CON(R^{21})-$

worin R^{21} das gleiche darstellt, wie oben in Verbindung mit Formel (5) definiert, oder (9d)



wobei X

-O-, -CH=CH-, -CH₂- oder -(CH₂)₂- darstellt, und

Y -CH=CH- oder -(OH)₂- darstellt.

Substituenten, welche durch R^{21} dargestellt sind, werden im Folgenden erläutert.

Die Alkylgruppe, welche wahlweise mit einer Alkoxygruppe oder einem Halogenatom substituiert ist, umfasst eine lineare, verzweigte oder zyklische (C1-C10)-Alkylgruppe, welche wahlweise mit einem Halogenatom oder einer (C1-C5)-Alkoxygruppe substituiert ist.

Die Aralkylgruppe, welche wahlweise mit einer Alkylgruppe, einer Alkoxygruppe oder einem Halogenatom substituiert ist, umfasst eine (C7-C11)-Aralkylgruppe, welche wahlweise mit einem Halogenatom, einer (C1-C5)-Alkoxygruppe oder einer (C1-C5)-Alkylgruppe substituiert ist (beispielsweise eine Benzylgruppe oder ähnliches).

Die Arylgruppe, welche wahlweise mit einer Alkylgruppe, einer Alkoxygruppe oder einem Halogenatom substituiert ist, umfasst eine (C6-C18)-Arylgruppe, welche wahlweise mit einem Halogenatom, einer (C1-C5)-Alkylgruppe oder einer (C1-C5)-Alkoxygruppe substituiert ist.

Die oben beschriebene Aralkylgruppe ist bevorzugt. Insbesondere ist eine Benzylgruppe bevorzugt.

Bei den R^1 - und R^2 -Gruppen sind sowohl R^1 - als auch R^2 -Gruppen vorzugsweise Wasserstoffatome. Die Gruppe, welche durch R^1 - oder R^2 -Gruppen der oben erwähnten Formel (9c) gebildet wird, ist bevorzugt.

Spezifische Beispiele des zyklischen Säureanhydrids der Formel (2) umfassen

(3R, 4S)-Dimethyl-3,4-dihydrofuran-2,5-dion,
 3-Oxabicyclo[3.2.0]heptan-2,4-dion,
 2,4,5,6,3a,6a-Hexahydro-2-oxapentalen-1,3-dion,
 4,5,6,7,3a,7a-Hexahydroisobenzofuran-1,3-dion,
 6,6-Dimethyl-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-2,4-dion,
 4,10-Dioxatricyclo[5.2.1.0<2,6>]decan-3,5-dion,
 4,10-Dioxatricyclo[5.2.1.0<2,6>]dec-8-en-3,5-dion,
 4-Oxatricyclo[5.2.1.0<2,6>]decan-3,5-dion,
 4-Oxatricyclo[5.2.1.0<2,6>]dec-8-en-3,5-dion,
 4-Oxatricyclo[5.2.2.0<2,6>]undecan-3,5-dion,
 4-Oxatricyclo[5.2.2.0<2,6>]undec-8-en-3,5-dion,
 4,6-Bisbenzyl-2,4,6,3a,6a-pentahydro-4,6-diaza-2-oxapentalen-1,3,5-trion,
 4,6-Dimethyl-2,4,6,3a,6a-pentahydro-4,6-diaza-2-oxapentalen-1,3,5-trion,
 4,6-Bisbenzyl-2,4,6,3a,6a-pentahydro-4,6-diaza-2-oxapentalen-1,3,5-trion,
 4,6-Diphenyl-2,4,6,3a,6a-pentahydro-4,6-diaza-2-oxapentalen-1,3,5-trion
 und ähnliches. Anhydride, wie oben beschrieben, sind im Handel erhältlich.

Die R³-Gruppe der Hydroxyverbindung der Formel (3) wird im Folgenden erläutert.

Beispiele der Alkylgruppe, welche wahlweise mit einer Alkoxygruppe, einer Phenoxygruppe, einer Di-alkylaminogruppe oder einem Halogenatom substituiert ist, umfassen eine (C1-C8)-Alkylgruppe, welche wahlweise mit einer (C1-C5)-Alkoxygruppe, einer Phenoxygruppe, einer Di(C1-C3)alkylaminogruppe oder einem Halogenatom substituiert ist.

Beispiele der Aralkylgruppe, welche wahlweise mit einer Alkylgruppe, einer Alkoxygruppe, einer Phenoxygruppe, einer Nitrogruppe oder einem Halogenatom substituiert ist, umfassen eine (C7-C8)-Aralkylgruppe (beispielsweise eine Benzylgruppe oder eine 1- oder 2-Phenethylgruppe), welche wahlweise mit einer (C1-C5)-Alkylgruppe, einer (C1-C5)-Alkoxygruppe, einer Phenoxygruppe, einer Nitrogruppe oder einem Halogenatom substituiert ist.

Beispiele der Arylgruppe, welche wahlweise mit einer Alkylgruppe, einer Alkoxygruppe, einer Nitrogruppe oder einem Halogenatom substituiert ist, umfassen eine Phenylgruppe, welche wahlweise mit einer (C1-C5)-Alkylgruppe, einer (C1-C5)-Alkoxygruppe, einer Nitrogruppe oder einem Halogenatom substituiert ist.

Bei den oben erwähnten Beispielen sind die (C1-C5)-Alkylgruppe bzw. die (C1-C5)-Alkoxygruppe die gleichen, wie oben für die Substituentengruppen in R¹ und R² definiert.

Beispiele der Hydroxyverbindung der Formel (3) umfassen einen Alkylalkohol mit der Alkylgruppe, wie oben definiert, einen Aralkylalkohol mit der Aralkylgruppe, wie oben definiert, einen Arylalkohol mit der Arylgruppe, wie oben definiert, und ähnliches.

Spezifische Beispiele davon umfassen Methylalkohol, Ethylalkohol, n-Propylalkohol, i-Propylalkohol, n-Butylalkohol, s-Butylalkohol, t-Butylalkohol, n-Pentylalkohol, Neopentylalkohol, Amylalkohol, Hexylalkohol, Octylalkohol, 2-Methoxyethanol, 2-Phenoxyethanol, 2-(Dimethylamino)ethanol, 2-Chlorethanol,

Benzylalkohol, 2-Methylbenzylalkohol, 4-Methylbenzylalkohol, 2-Methoxybenzylalkohol, 4-Methoxybenzylalkohol, 2-Phenoxybenzylalkohol, 4-Phenoxybenzylalkohol, 4-Nitrobenzylalkohol, 4-Chlorbenzylalkohol, Phenol, 2-Methylphenol, 4-Methylphenol, 2-Methoxyphenol, 4-Methoxyphenol, 4-Nitrophenol, 4-Chlorphenol und ähnliches.

Unter den R³ der Hydroxyverbindung der Formel (3) sind die Alkylgruppe, welche wahlweise mit einer Alkoxygruppe, einer Phenoxygruppe, einer Dialkylaminogruppe oder einem Halogenatom substituiert ist, und

die Aralkylgruppe, welche wahlweise mit einer Alkylgruppe, einer Alkoxygruppe, einer Phenoxygruppe, einer Nitrogruppe oder einem Halogenatom substituiert ist, bevorzugt.

Eher bevorzugt sind primäre Alkohole der Formel R³³CH₂OH, worin R³³ eine (C1-C7)-Alkylgruppe, welche wahlweise mit einer (C1-C5)-Alkoxygruppe, einer Phenoxygruppe, einer Di(C1-C3)alkylaminogruppe oder einem Halogenatom substituiert ist, oder eine Phenylgruppe, welche wahlweise mit einer (C1-C5)-Alkylgruppe, einer (C1-C5)-Alkoxygruppe, einer Nitrogruppe oder einem Halogenatom substituiert ist, darstellt.

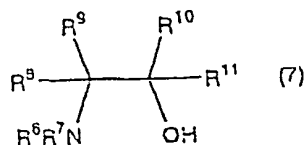
Die Menge der Hydroxyverbindung (3) ist nicht besonders kritisch, und die Verbindung kann als Lösungsmittel in Überschuss gegenüber dem zyklischen Säureanhydrid (2) verwendet werden und kann nach Vollendung der Reaktion wiedergewonnen werden, beispielsweise durch Destillation oder ähnlichem. Die Menge der Hydroxyverbindung (3) ist typischerweise 1 Mol oder mehr pro Mol des zyklischen Säureanhydrids (2).

Der asymmetrische Katalysator, welcher bei dem vorliegenden Verfahren zu verwenden ist, kann durch Zusammenbringen einer Lewis-Säure-Verbindung, welche aus einem Halogenid, Alkoxid oder Trifluormethansulfonat eines Elements der Gruppe 3, 4, 13 oder 14 des Periodensystems der Elemente mit einem optisch aktiven Liganden, welcher aus einer Diol-, Aminoalkohol- und Bisoxazolidinverbindung ausgewählt ist, hergestellt werden.

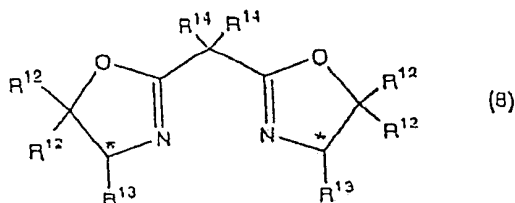
Beispiele der Lewis-Säure-Verbindung, welche aus einem Halogenid, Alkoxid oder Trifluormethansulfonat eines Elements der Gruppe 3, 4, 13 oder 14 des Periodensystems der Elemente ausgewählt ist,

umfassen ein Borhalogenid, wie etwa Bortrifluorid, Bortrichlorid, ein Aluminiumhalogenid oder -alkoxid, wie etwa Aluminiumtrichlorid, Aluminiumtriisopropoxid oder ähnliches, ein Titanhalogenid oder -alkoxid, wie etwa Titantetrachlorid, Titantetraisopropoxid oder ähnliches, ein Zinnhalogenid, wie etwa Zinntetrachlorid, Zinndichlorid oder ähnliches, ein Lanthanalkoxid, wie etwa Lanthantriisopropoxid oder ähnliches, und Scandiumtriflat (-trifluormethansulfonat) oder ähnliches. Insbesondere sind Zinndichlorid und Titantetraisopropoxid bevorzugt.

Beispiele des optisch aktiven Liganden umfassen einen optisch aktiven Aminoalkohol der Formel (7):



wobei R^8 und R^9 verschieden sind und R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} und R^{11} unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine wahlweise substituierte Alkylgruppe, eine wahlweise substituierte Alkenylgruppe, eine wahlweise substituierte Arylgruppe darstellen oder R^9 und R^{10} derart gebunden sein können, dass ein wahlweise substituiertes Alkylen gebildet wird, und ein optisch aktives Bisoxazolidin der Formel (8) darstellen:



worin R^{12} ein Wasserstoffatom, eine wahlweise substituierte Alkylgruppe oder eine wahlweise substituierte Arylgruppe darstellt, wobei zwei geminale Alkylgruppen an deren Endstellen derart gebunden sein können, dass ein Ring gebildet wird (beispielsweise eine Alkylengruppe), R^{13} eine wahlweise substituierte Alkylgruppe, eine wahlweise substituierte Arylgruppe darstellt, und R^{14} ein Wasserstoffatom, eine wahlweise substituierte Alkylgruppe, eine wahlweise substituierte Arylgruppe darstellt, und die Kohlenstoffatome, welche durch "*" bezeichnet sind, asymmetrische Kohlenstoffatome mit einer S- oder R-Konfiguration darstellen.

Beispiele der optisch aktiven Diolverbindung umfassen optisch aktives 1,1-Binaphthanol, 1,2-Diphenylethan-1,2-diol und ähnliches.

Die R^6 des optisch aktiven Aminoalkohols der Formel (7) werden im Folgenden beschrieben.

Die wahlweise substituierte Alkylgruppe umfasst eine Alkylgruppe, welche wahlweise mit einer Alkoxygruppe oder einem Halogenatom substituiert ist (beispielsweise eine lineare, verzweigte oder zyklische Alkylgruppe mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen, welche wahlweise mit einem Halogenatom oder einer (C1-C5)-Alkoxygruppe substituiert ist), und eine Aralkylgruppe, welche wahlweise mit einer Alkylgruppe, einer Alkoxygruppe oder einem Halogenatom substituiert ist (beispielsweise eine (C7-C11)-Aralkylgruppe, welche wahlweise mit einer (C1-C5)-Alkylgruppe, einer (C1-C5)-Alkoxygruppe oder einem Halogenatom substituiert ist).

Die wahlweise substituierte Alkenylgruppe umfasst eine Alkenylgruppe, welche wahlweise mit einer Alkoxygruppe oder einem Halogenatom substituiert ist (beispielsweise eine (C2-C3)-Alkenylgruppe, welche wahlweise mit einer (C1-C5)-Alkoxygruppe oder einem Halogenatom substituiert ist).

Die wahlweise substituierte Arylgruppe umfasst eine Arylgruppe, welche wahlweise mit einer Alkylgruppe, einer Alkoxygruppe oder einem Halogenatom substituiert ist (eine (C16-C18)-Arylgruppe (beispielsweise eine Phenyl-, Naphthyl-, Anthranyl- oder Phenanthrylgruppe), welche wahlweise mit einem Halogenatom, einer (C1-C5)-Alkyl- oder (C1-C5)-Alkoxygruppe substituiert sein kann).

Beispiele der wahlweise substituierten Alkylengruppe umfassen eine Ethylen- oder Trimethylengruppe, welche mit einem Benzolring annelliert werden kann (beispielsweise eine Indanylgruppe oder ähnliches).

Hinsichtlich der spezifischen Beispiele dieser Gruppen kann auf die oben beschriebenen für R¹ und R² verwiesen werden.

Bei dem optisch aktiven Bisoxazolin der Formel (8) haben die wahlweise substituierte Alkylgruppe und die wahlweise substituierte Arylgruppe jeweils die gleiche Bedeutung, wie oben in Verbindung mit Formel (7) definiert.

Spezifische Beispiele des optisch aktiven Liganden umfassen optisch aktives

1,1-Binaphthol, 1,2-Diphenylethan-1,2-diol,
2-Amino-1,1-diphenyl-3-phenylpropan-1-ol, 1-Amino-2-indanol,
2-Amino-1-indanol, 2-Amino-1,1-diphenyl-2-phenylethan-1-ol,
2-Amino-1,1-diphenyl-3-methylbutan-1-ol,
2-Amino-1,1-bis[2-butoxy-4-(2-methylpropan-2-yl)phenyl]-3-phenylpropan-1-ol,
2-Amino-1,1-bis[2-butoxy-4-(2-methylpropan-2-yl)phenyl]-2-phenylethan-1-ol,
2-Amino-1,1-bis[2-butoxy-4-(2-methylpropan-2-yl)phenyl]-3-methylbutan-1-ol,
2-Aminocyclopentanol, 2-Aminocyclohexanol,
2,2'-Isopropylidenbis(4-t-butyl-2-oxazolin),
2,2'-Isopropylidenbis(4-phenyl-2-oxazolin),
2,2'-Methylenbis(4-phenyl-2-oxazolin) und ähnliches.

Bevorzugt sind optisch aktiver Aminoalkohol und Bisoxazolin, vermehrt bevorzugt sind 2-Amino-1,1-bis[2-butoxy-4-(2-methylpropan-2-yl)-phenyl]-3-phenylpropan-1-ol und 2,2'-Isopropylidenbis(4-t-butyl-2-oxazolin).

Die optisch aktiven Liganden sind im Handel erhältlich, oder das optisch aktive Oxazolin kann gemäss einer Quelle, wie etwa EP-A-0 895 992 oder ähnliches, hergestellt werden.

Die Menge der zu verwendenden Lewis-Säure-Verbindung ist nicht besonders kritisch, ist jedoch gewöhnlich eine katalytische Menge, etwa 0,00001 bis weniger als 1 Mol, vorzugsweise etwa 0,0001 bis 0,5 Mol pro Mol des zyklischen Säureanhydrids (2).

Die Menge des optisch aktiven Liganden ist nicht besonders kritisch, beträgt aber gewöhnlich 1 bis 10 Mol, vorzugsweise etwa 1 bis 2 Mol pro Mol der Lewis-Säure-Verbindung. Der asymmetrische Katalysator kann durch ein Verfahren hergestellt werden, welches ein Zusammenbringen der Lewis-Säure-Verbindung mit dem optisch aktiven Liganden umfasst, und der derart gebildete Katalysator kann vor einer Verwendung isoliert werden, alternativ kann der Katalysator in situ hergestellt werden. Beispielsweise kann der Vorgang des Zusammenführens der Lewis-Säure-Verbindung mit dem optisch aktiven Liganden gleichzeitig in einem Reaktionssystem der Umsetzung des zyklischen Säureanhydrids (2) mit der Alkoholverbindung (3) durchgeführt werden.

Das Umsetzen des zyklischen Säureanhydrids (2) mit einer Alkoholverbindung (3) kann in Anwesenheit einer Base, welche aus einer anorganischen Base oder einer aromatischen tertiären Aminverbindung ausgewählt ist, ausgeführt werden.

Beispiele der anorganischen Base umfassen ein Carbonat oder Bicarbonat eines Alkalimetalls und ein Carbonat eines Erdalkalimetalls (beispielsweise Lithiumcarbonat, Kaliumcarbonat, Natriumcarbonat, Lithiumhydrogencarbonat, Kaliumhydrogencarbonat, Natriumhydrogencarbonat, Magnesiumcarbonat) und Ammoniumcarbonat, und

Beispiele der aromatischen tertiären Aminverbindung umfassen N-Methylimidazol, eine Pyridinverbindung (beispielsweise eine Pyridinverbindung, welche wahlweise mit einem Alkyl oder einem Halogenatom substituiert ist, wie etwa Pyridin, 2-Methyl-5-ethylpyridin, 2,6-Dichlorpyridin, Picolin oder ähnlichem) und ähnliches.

Bevorzugt sind ein Carbonat oder Bicarbonat eines Alkalimetalls oder ein Carbonat eines Erdalkalimetalls, wie etwa Natriumcarbonat, Natriumhydrogencarbonat, Kaliumhydrogencarbonat oder Magnesiumcarbonat und eine Pyridinverbindung, wie etwa 2,6-Dichlorpyridin.

Die Menge der zu verwendenden Base ist nicht besonders kritisch, beträgt jedoch gewöhnlich etwa 10 Mol oder weniger, vorzugsweise etwa 2 Mol oder weniger pro Mol des zyklischen Säureanhydrids (2).

Die Reaktion des zyklischen Säureanhydrids (1) mit der Hydroxyverbindung (3) wird gewöhnlich in einer inerten Gasatmosphäre, wie etwa Argon, Stickstoff und ähnlichem, durchgeführt. Die Reaktion kann unter einem normalen, erhöhten oder erniedrigten Druck durchgeführt werden.

Die Reaktion kann ohne Lösungsmittel oder in einem Lösungsmittel durchgeführt werden.

Beispiele des zu verwendenden Lösungsmittels umfassen einen halogenierten aliphatischen Kohlenwasserstoff, wie etwa Dichlormethan, Chloroform, 1,2-Dichlorethan und ähnliches, einen aliphatischen Kohlenwasserstoff, wie etwa Hexan, Heptan, Octan, Nonan oder ähnliches, einen aromatischen Kohlenwasserstoff, wie etwa Benzol, Toluol, Xylol, einen halogenierten aromatischen Kohlenwasserstoff, wie etwa Chlorbenzol oder ähnliches, ein Etherlösungsmittel, wie etwa Diethylether oder Tetrahydrofuran, und ein gemischtes Lösungsmittel davon.

Die Reaktionstemperatur ist nicht besonders kritisch, befindet sich jedoch gewöhnlich in einem Bereich von -80 bis 100°C, vorzugsweise -50 bis 50°C.

Nach Vollendung der Reaktion kann der Katalysator von optisch aktiven Hemiestern durch Spülen mit Wasser oder saurem Wasser entfernt werden, und das Produkt kann einfach von der Reaktionsmi-

schung durch gewöhnliche Nachbehandlung, wie etwa Extraktion, Phasentrennung, Destillation oder ähnliches, getrennt werden, und dieses kann weiter durch Säulenchromatographie oder ähnliches gereinigt werden, wenn dies notwendig ist. Die organische Base kann beispielsweise durch Zugeben einer starken Base zu der getrennten wässrigen Phase wiedergewonnen werden.

5 Als nächstes erfolgt eine Beschreibung des zweiten Aspekts der vorliegenden Erfindung, welcher ein Verfahren zum Herstellen eines optisch aktiven Imidazolidin-2-ons der Formel (4) betrifft, welches ein Umsetzen eines zyklischen Säureanhydrids der Formel (5) mit einer Hydroxyverbindung der Formel (3) in Anwesenheit eines optisch aktiven Alkaloids, welches aus Chinin, Epichinin, Cinchonin und Cinchonidin ausgewählt ist, betrifft.

10 In Formel (4) und (5) ist R^{21} das gleiche, wie oben in Verbindung mit Formel (9c) definiert. R^{21} ist vorzugsweise die Aralkylgruppe, welche wahlweise mit einer Alkylgruppe, einer Alkoxygruppe oder einem Halogenatom substituiert ist, und eher bevorzugt eine Benzylgruppe.

Beispiele des zyklischen Säureanhydrids der Formel (5) umfassen 4,6-Dimethyl-2,4,6,3a,6a-pentahydro-4,6-diaza-2-oxapentalen-1,3,5-trion, 4,6-Bisbenzyl-2,4,6,3a,6a-pentahydro-4,6-diaza-2-oxapentalen-1,3,5-trion, 4,6-Diphenyl-2,4,6,3a,6a-pentahydro-4,6-diaza-2-oxapentalen-1,3,5-trion und ähnliches.

15 Bei dem optisch aktiven Alkaloid ist Chinin bevorzugt.

Die Menge des zu verwendenden optisch aktiven Alkaloids ist nicht besonders kritisch und beträgt gewöhnlich etwa 0,00001 Mol bzw. kann eine katalytische Menge sein, beispielsweise weniger als 1 Mol pro Mol des zyklischen Säureanhydrids (2).

20 Die Reaktion wird vorzugsweise in Anwesenheit einer Base ausgeführt. Beispiele der Base umfassen eine anorganische Base (beispielsweise ein Carbonat oder Bicarbonat eines Alkalimetalls oder ein Carbonat eines Erdalkalimetalls, wie etwa Lithiumcarbonat, Kaliumcarbonat, Natriumcarbonat, Lithiumhydrogencarbonat, Kaliumhydrogencarbonat, Natriumhydrogencarbonat, Magnesiumcarbonat oder ähnliches) und Ammoniumcarbonat, und

25 eine aliphatische oder aromatische tertiäre Aminverbindung, wie etwa Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Pyridin, 1,2,2,6,6-Pentamethylpiperidin, 2-Methyl-5-Ethylpyridin, 2,6-Dichlorpyridin, Picolin, N-Methylimidazol und ähnliches. Insbesondere ist 1,2,2,6,6-Pentamethylpiperidin bevorzugt.

Die Menge der zu verwendenden Base ist nicht besonders kritisch, beträgt aber gewöhnlich etwa 0,1 bis 10 Mol, vorzugsweise etwa 0,1 bis 2 Mol pro Mol des zyklischen Säureanhydrids (5).

30 Die Reaktion des zyklischen Säureanhydrids (5) mit der Hydroxyverbindung (3) wird in Anwesenheit des optisch aktiven Alkaloids und gewöhnlich in einer inerten Gasatmosphäre, wie etwa Argon, Stickstoff und ähnlichem durchgeführt. Die Reaktion kann unter einem normalen, erhöhten oder erniedrigten Druck durchgeführt werden.

35 Die Reaktion kann ohne Lösungsmittel oder in einem Lösungsmittel durchgeführt werden. Beispiele des zu verwendenden Lösungsmittels umfassen einen halogenierten Kohlenwasserstoff, wie etwa Dichlormethan, Chloroform, 1,2-Dichlorethan, Tetrachlorkohlenstoff und ähnliches, einen aliphatischen Kohlenwasserstoff, wie etwa Hexan, Heptan, Octan und Nonan, einen aromatischen Kohlenwasserstoff, wie etwa Benzol, Toluol, Xylol oder ähnliches, einen halogenierten aromatischen Kohlenwasserstoff, wie etwa Chlorbenzol und ähnliches, ein Etherlösungsmittel, wie etwa Diethylether und Tetrahydrofuran, und ein daraus gemischtes Lösungsmittel.

40 Die Reaktionstemperatur ist nicht besonders kritisch und befindet sich gewöhnlich in einem Bereich von -80 bis 100°C , vorzugsweise -60 bis 50°C .

45 Nach Vollendung der Reaktion kann die Base von den optisch aktiven Imidazolidin-2-on-Verbindungen (4) durch Spülen mit Wasser oder saurem Wasser entfernt werden. Das erwünschte Produkt kann einfach von der Reaktionsmischung durch eine Nachbehandlung, wie etwa Extraktion, Phasentrennung, Konzentration und/oder ähnliches getrennt werden. Das Alkaloid und die aliphatische oder aromatische tertiäre Aminverbindung können beispielsweise durch Zugeben einer starken Base zu einer wässrigen Phase, welche durch Spülen der Reaktionsmischung erhalten wird, wiedergewonnen werden.

50 Beispiele

Die vorliegende Erfindung wird durch Beispiele genauer beschrieben, ist jedoch nicht auf diese begrenzt.

55 Beispiel 1

17,5 mg (0,01 mmol) Titan-tetraisopropoxid und 38,1 mg (0,06 mmol) (R)-2-Amino-1,1-bis[2-butoxy-4-methylpropan-2-yl]phenyl]-3-phenylpropan-1-ol wurden in ein mit Stickstoff gespültes 20-ml-Gefäß gegeben und 5 ml Toluol wurden dazu gegeben, um diese zu lösen, und die resultierende Lösung wurde auf 0°C gekühlt. Danach wurden 200 mg (0,6 mmol) Cis-4,6-bisbenzyl-2,4,6,3a,6a-pentahydro-4,6-diaza-2-oxapentalen-1,3,5-trion, 66 mg (0,6 mmol) Benzylalkohole auf einmal bzw. tropfenweise dazugegeben und die resultierende Mischung wurde bei der gleichen Temperatur 13 Stunden gerührt.

2N Salzsäure wurde zu der Reaktion zugegeben, und das Produkt wurde mit Diethylether extrahiert. Nachdem die getrennte organische Phase mit einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gespült wurde, wurde diese durch HPLC (Hochdruckflüssigchromatographie) analysiert (interner Standard: Diiso-

propylphthalat). (4R,5S)-1,3-bisbenzyl-2-oxo-5-[benzyloxycarbonyl]imidazolidin-4-carbonsäure wurde in einer Ausbeute von 43,2% erhalten, und die optische Reinheit wurde mit einer optisch aktiven HPLC-Säule (hergestellt durch Sumika Chemical Analysis Service: SUMICHIRAL OA-3300) gemessen und zu 23,7%ee bestimmt.

5

Beispiel 2

17,5 mg (0,06 mmol) Titan-tetraisopropoxid und 38,1 mg (0,06 mmol) (R)-2-Amino-1,1-bis[2-butoxy-4-methylpropan-2-yl]phenyl-3-phenylpropan-1-ol wurden in ein mit Stickstoff gespültes 20-ml-Gefäß gegeben und 5 ml Toluol wurden dazugegeben, um diese zu lösen, und auf 0°C gekühlt. Danach wurden 200 mg (0,6 mmol) Cis-4,6-bisbenzyl-2,4,6,3a,6a-pentahydro-4,6-diaza-2-oxapentalen-1,3,5-trion, 66 mg (0,6 mmol) Benzylalkohol und 64,4 mg (0,6 mmol) Natriumkarbonat dazugegeben, und die resultierende Mischung wurde bei der gleichen Temperatur 13 Stunden gerührt.

Nachbehandlung und Analyse wurden wie bei Beispiel 1 durchgeführt. (4R, 5S)-1,3-Bisbenzyl-2-oxo-5-[benzyloxycarbonyl]imidazolidin-4-carbonsäure wurde in einer Ausbeute von 78,7% erhalten, und die optische Reinheit betrug 50,6%ee.

Beispiele 3–9

(4R, 5S)-1,3-Bisbenzyl-2-oxo-5-[benzyloxycarbonyl]imidazolidin-4-carbonsäure wurde in einer ähnlichen Weise wie bei Beispiel 2 erhalten, ausser, dass eine in Tabelle 1 dargestellte Base anstelle von Natriumcarbonat bei Beispiel 2 verwendet wurde. Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1

25

Beispiel	Base	Produkt Ausbeute	optische Reinheit/%ee
3	Pyridin	73,6	38,5
4	2-Methyl-5-ethylpyridin	72,1	26,0
5	N-Methylimidazol	65,4	7,5
6	2,6-Dichlorpyridin	63,4	50,2
7	Natriumhydrogencarbonat	75,5	50,4
8	Kaliumhydrogencarbonat	76,2	49,0
9	Magnesiumcarbonat	72,3	49,8

40

Beispiel 10

11,1 mg (0,06 mmol) Zinnchlorid(II) und 18 mg (0,06 mmol) 2,2'-Isopropylidenbis((4S)-4-t-butyl-2-oxazolin) wurden in ein mit Stickstoff gespültes 20-ml-Gefäß gegeben und 5 ml Toluol wurden dazu gegeben, um diese zu lösen, und auf 0°C gekühlt. Danach wurden 200 mg (0,6 mmol) Cis-4,6-bisbenzyl-2,4,6,3a,6a-pentahydro-4,6-diaza-2-oxapentalen-1,3,5-trion, 61,9 mg (0,6 mmol) Benzylalkohol auf einmal bzw. tropfenweise dazugegeben, und die resultierende Mischung wurde bei der gleichen Temperatur 13 Stunden gerührt.

Nachbehandlung und Analyse wurden wie bei Beispiel 1 durchgeführt. (4R, 5S)-1,3-Disbenzyl-2-oxo-5-[benzyloxycarbonyl]imidazolidin-4-carbonsäure wurde in einer Ausbeute von 39,94% erhalten, und die optische Reinheit betrug 55,2%ee.

Beispiel 11

199 mg (0,06 mmol) Cis-4,6-bisbenzyl-2,4,6,3a,6a-pentahydro-4,6-diaza-2-oxapentalen-1,3,5-trion wurden in ein mit Stickstoff gespültes 20-ml-Gefäß gegeben, und 5 ml Toluol wurden dazugegeben und auf -50°C gekühlt. Danach wurden 212,7 mg (0,06 mmol) Chinin, 53,1 mg (1,7 mmol) Methanol auf einmal bzw. tropfenweise dazugegeben, und die resultierende Mischung wurde bei der gleichen Temperatur 21 Stunden gerührt. 2N Salzsäure wurde der Reaktionsmischung zugegeben, um die Reaktion zu beenden, und das Produkt wurde mit Diethylether extrahiert. Die getrennte organische Phase wurde mit einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gespült und einer quantitativen Analyse durch HPLC (interner Standard: Diisopropylphthalat) unterzogen. (4S, 5R)-1,3-Bisbenzyl-2-oxo-5-[methoxycarbonyl]imidazolidin-4-carbonsäure wurde in einer Ausbeute von 49,1% erhalten. Die optische Reinheit wurde mit einer optisch aktiven HPLC-Säule (hergestellt durch Sumika Chemical Analysis Service: SUMICHIRAL OA-3300) gemessen und zu 73,3%ee bestimmt.

65

Beispiel 12

199 mg (0,6 mmol) Cis-4,6-bisbenzyl-2,6,6,3a,6a-pentahydro-4,6-diaza-2-oxapentalen-1,3,5-trion wurden in ein mit Stickstoff gespültes 20-ml-Gefäß gegeben, und 2,5 ml Toluol und 2,5 ml Tetrachlorkohlenstoff wurden dazugegeben. Die resultierende Lösung wurde auf -20°C gekühlt. Danach wurden 213,9 mg (0,06 mmol) Chinin, 64,0 mg (0,6 mmol) Benzylalkohol auf einmal bzw. tropfenweise zugegeben, und die resultierende Lösung wurde bei der gleichen Temperatur 16 Stunden gerührt. Danach wurde die Reaktionsmischung wie bei Beispiel 11 behandelt. (4S, 5R)-1,3-Bisbenzyl-2-oxo-5-[methoxycarbonyl]imidazolidin-4-carbonsäure wurde in einer Ausbeute von 76,8% erhalten. Die optische Reinheit des Produkts betrug 73,6%ee.

Beispiel 13

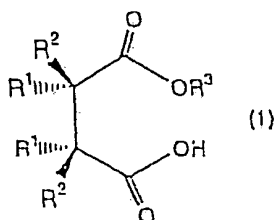
Nach der gleichen Weise wie der bei Beispiel 12, ausser, dass Cinchonidin anstelle von Chinin bei Beispiel 12 verwendet wurde, wurde (4S, 5R)-1,3-Bisbenzyl-2-oxo-5-[methoxycarbonyl]imidazolidin-4-carbonsäure in einer Ausbeute von 81,4% erhalten. Die optische Reinheit des Produkts betrug 25,9%ee.

Beispiel 14

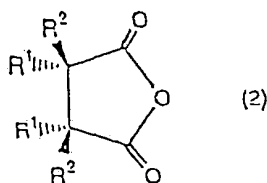
202 mg (0,69 mmol) Cis-4,6-bisbenzyl-2,6,6,3a,6a-pentahydro-4,6-diaza-2-oxapentalen-1,3,5-trion wurden in ein mit Stickstoff gespültes 20-ml-Gefäß gegeben und 5 ml Toluol wurden dazugegeben, und die resultierende Lösung wurde auf -50°C gekühlt. Danach wurden 19,8 mg (0,06 mmol) Chinin und 106,0 mg (0,68 mmol) 1,2,2,6,6-Pentamethylpiperidin dazugegeben, und 55,0 mg (1,7 mmol) Ethanol wurden danach tropfenweise zugegeben, und die resultierende Lösung wurde bei der gleichen Temperatur 21 Stunden gerührt. Die Reaktionsmischung wurde wie bei Beispiel 11 behandelt. (4S, 5R)-1,3-Bisbenzyl-2-oxo-5-[methoxycarbonyl]imidazolidin-4-carbonsäure wurde in einer Ausbeute von 56,0% erhalten. Die optische Reinheit des Produkts betrug 59,8%ee

Patentansprüche

1. Verfahren zum Herstellen eines optisch aktiven Hemiesters der Formel (1):



worin R^1 , R^2 und R^3 die gleichen Bedeutungen darstellen, wie unten definiert, welches die Umsetzung eines zyklischen Säureanhydrids der Formel (2):

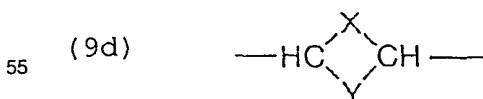


mit einer Hydroxyverbindung der Formel (3):



in Anwesenheit eines asymmetrischen Katalysators umfasst, der eine Lewis-Säure-Verbindung, welche aus einem Halogenid, Alkoxid oder Trifluormethansulfonat eines Elements der Gruppe 3, 4, 13, oder 14 des Periodensystems der Elemente ausgewählt ist, und einen optisch aktiven Liganden, welcher aus einer Diol-, Aminoalkohol- oder Bisoxazolinverbindung ausgewählt ist, umfasst, wobei in den Formeln (1), (2) und (3) R^1 und R^2 verschieden sind und unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine Alkylgruppe, welche wahlweise mit einer Alkoxygruppe oder einem Halogenatom substituiert ist,

- eine Alkenylgruppe, welche wahlweise mit einer Alkoxygruppe oder einem Halogenatom substituiert ist,
 eine Aralkylgruppe, welche wahlweise mit einer Alkylgruppe, einer Alkoxygruppe oder einem Halogenatom substituiert ist,
 eine Arylgruppe, welche wahlweise mit einer Alkylgruppe, einer Alkoxygruppe oder einem Halogenatom substituiert ist, oder
 5 eine Gruppe der Formel (10): R^aO- , R^bNH oder R^aR^bN darstellen, worin
 R^a
 eine Alkylgruppe, eine Aralkylgruppe, eine Silylgruppe oder eine Acylgruppe darstellt, und
 R^b
 10 eine Acylgruppe, eine Alkoxy-carbonyl- oder Aralkyloxycarbonylgruppe oder eine Alkylsulfonyl-, Halogenalkylsulfonyl- oder Arylsulfonylgruppe darstellt, oder
 die R^1 - oder die R^2 -Gruppen an deren Endstellen derart gebunden sein können, dass ein Ring gebildet wird, und
 R^3
 15 eine Alkylgruppe, welche wahlweise mit einer Alkoxygruppe, einer Phenoxygruppe, einer Dialkylamino-
 gruppe oder einem Halogenatom substituiert ist,
 eine Aralkylgruppe, welche wahlweise mit einer Alkylgruppe, einer Alkoxygruppe, einer Phenoxygruppe,
 einer Nitrogruppe oder einem Halogenatom substituiert ist,
 eine Arylgruppe, welche wahlweise mit einer Alkylgruppe, einer Alkoxygruppe, einer Nitrogruppe oder
 20 einem Halogenatom substituiert ist, darstellt.
 2. Verfahren nach Anspruch 1, wobei
 R^1 und R^2 verschieden sind und unabhängig voneinander
 ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom,
 eine lineare, verzweigte oder zyklische Alkylgruppe mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen, welche wahlweise
 25 mit einem Halogenatom oder einer (C1-C5)-Alkoxygruppe substituiert sein kann,
 eine (C2-C3)-Alkenylgruppe, welche wahlweise mit einer (C1-C5)-Alkoxygruppe oder einem Halogenatom substituiert ist,
 eine (C7-C11)-Aralkylgruppe, welche wahlweise mit einer (C1-C5)-Alkylgruppe, einer (C1-C5)-Alkoxy-
 gruppe oder einem Halogenatom substituiert ist,
 30 eine Phenyl-, Naphthyl-, Anthranyl- oder Phenanthrylgruppe, welche wahlweise mit einem Halogenatom,
 einer (C1-C5)-Alkyl- oder einer (C1-C5)-Alkoxygruppe substituiert sein kann, darstellen,
 R^a
 eine (C1-C5)-Alkylgruppe,
 eine (C7-C8)-Aralkylgruppe,
 35 eine Silylgruppe mit drei (C1-C4)-Alkylgruppen,
 eine (C2-C6)-Acylgruppe darstellt.
 R^b
 eine (C2-C6)-Acylgruppe,
 eine (C1-C5)-Alkoxy-carbonylgruppe oder
 40 eine (C1-C5)-Alkylsulfonylgruppe,
 eine (C7-C8)-Aralkyloxycarbonylgruppe darstellt, oder die R^1 - oder die R^2 -Gruppen eine Gruppe der
 Formeln (9a) bis (9d) bilden:
 (9a) $-(CH_2)_n-$, wobei n eine ganze Zahl von 2 bis 4 ist,
 (9b) $=C(CH_3)_2$,
 45 (9c) $-NR^{21}CON(R^{21})-$,
 worin R^{21}
 eine Alkylgruppe, welche wahlweise mit einer Alkoxygruppe oder einem Halogenatom substituiert ist,
 eine Aralkylgruppe, welche wahlweise mit einer Alkylgruppe, einer Alkoxygruppe oder einem Halogenatom substituiert ist,
 50 eine Arylgruppe, welche wahlweise mit einer Alkylgruppe, einer Alkoxygruppe oder einem Halogenatom substituiert ist, oder



- worin X
 $-O-$, $-CH=CH-$, $-CH_2-$ oder $-(CH_2)_2-$ darstellt, und
 60 Y $-CH=CH-$ oder $-(CH_2)_2-$ darstellt, und
 R^3
 eine (C1-C8)-Alkylgruppe, welche wahlweise mit einer (C1-C5)-Alkoxygruppe, einer Phenoxygruppe, einer Di(C1-C3)alkylaminogruppe oder einem Halogenatom substituiert ist,
 eine (C7-C8)-Aralkylgruppe, welche wahlweise mit einer (C1-C5)-Alkylgruppe, einer (C1-C5)-Alkoxy-
 65 gruppe, einer Phenoxygruppe, einer Nitrogruppe oder einem Halogenatom substituiert ist, oder

eine Phenylgruppe, welche wahlweise mit einer (C1-C5)-Alkylgruppe, einer (C1-C5)-Alkoxygruppe, einer Nitrogruppe oder einem Halogenatom substituiert ist, darstellt.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, wobei entweder die R¹-Gruppen oder die R²-Gruppen Wasserstoffatome sind.

5 4. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, wobei die R²-Gruppen eine Gruppe der Formel (9c) bilden:

-NR²¹CON(R²¹)-

worin R²¹

eine Alkylgruppe, welche wahlweise mit einer Alkoxygruppe oder einem Halogenatom substituiert ist,

10 eine Aralkylgruppe, welche wahlweise mit einer Alkylgruppe, einer Alkoxygruppe oder einem Halogenatom substituiert ist,

eine Arylgruppe, welche wahlweise mit einer Alkylgruppe, einer Alkoxygruppe oder einem Halogenatom substituiert ist, darstellt, und die R¹-Gruppen Wasserstoffatome sind.

5. Verfahren nach Anspruch 4, wobei die R²¹-Gruppen eine Benzylgruppe sind.

15 6. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, wobei die Menge des asymmetrischen Katalysators eine katalytische Menge ist.

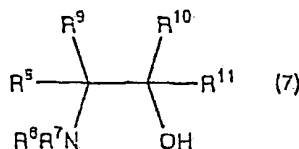
7. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, wobei die Umsetzung des zyklischen Säureanhydrids der Formel (2) mit der Hydroxyverbindung der Formel (3) in Anwesenheit einer Base, welche aus einer anorganischen Base oder einer aromatischen tertiären Aminverbindung ausgewählt ist, durchgeführt wird.

20 8. Verfahren nach Anspruch 7, wobei die anorganische Base ein Carbonat eines Alkalimetalls oder eines Erdalkalimetalls oder ein Bicarbonat eines Alkalimetalls ist.

9. Verfahren nach Anspruch 7, wobei die aromatische tertiäre Aminverbindung eine Pyridinverbindung ist.

10. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 oder 2, wobei der optisch aktive Ligand ein optisch aktiver Aminoalkohol der Formel (7) ist:

25



30

worin R⁸ und R⁹ verschieden sind und R⁵, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ und R¹¹ unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom,

35

eine wahlweise substituierte Alkylgruppe,

eine wahlweise substituierte Alkenylgruppe oder

eine wahlweise substituierte Arylgruppe darstellen, oder R⁹ und R¹⁰ derart gebunden sein können, dass eine wahlweise substituierte Alkylengruppe gebildet wird.

40

11. Verfahren nach Anspruch 10, wobei R⁸ und R⁹ verschieden sind und R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ und R¹¹ unabhängig voneinander

ein Wasserstoffatom,

eine lineare, verzweigte oder zyklische Alkylgruppe mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen, welche wahlweise mit einem Halogenatom oder einer (C1-C5)-Alkoxygruppe substituiert sein kann,

45

eine (C2-C3)-Alkenylgruppe, welche wahlweise mit einer (C1-C5)-Alkoxygruppe oder einem Halogenatom substituiert ist,

eine (C7-C11)-Aralkylgruppe, welche wahlweise mit einer (C1-C5)-Alkylgruppe, einer (C1-C5)-Alkoxygruppe oder einem Halogenatom substituiert ist,

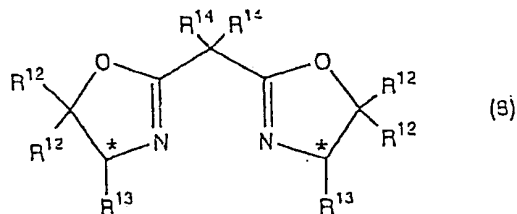
eine Phenyl-, Naphthyl-, Anthranyl- oder Phenanthrylgruppe, welche wahlweise mit einem Halogenatom, einer (C1-C5)-Alkyl- oder (C1-C5)-Alkoxygruppe substituiert ist, darstellen, oder R⁹ und R¹⁰ derart gebunden sein können, dass eine Ethylen- oder Trimethylengruppe gebildet wird, welche mit einem Benzolring anneliert sein kann.

50

12. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, wobei die Lewis-Säure-Verbindung ein Titanalkoxid ist.

13. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, wobei der optisch aktive Ligand ein optisch aktives Bisoxazolin der Formel (8) ist:

55



60

65

worin R¹²

ein Wasserstoffatom,
eine wahlweise substituierte Alkylgruppe,
eine wahlweise substituierte Arylgruppe darstellt und die zwei geminalen Alkylgruppen an deren End-
stellen derart gebunden werden können, dass ein Ring gebildet wird,

R¹³

eine wahlweise substituierte Alkylgruppe,
eine wahlweise substituierte Arylgruppe darstellt, und

R¹⁴

ein Wasserstoffatom,
eine wahlweise substituierte Alkylgruppe,
eine wahlweise substituierte Arylgruppe darstellt, und die durch «*» bezeichneten Kohlenstoffatome
asymmetrische Kohlenstoffatome mit einer S- oder R-Konfiguration darstellen.

14. Verfahren nach Anspruch 13, wobei

R¹²

ein Wasserstoffatom,
eine lineare, verzweigte oder zyklische Alkylgruppe mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen, welche wahlweise mit
einem Halogenatom oder einer (C1-C5)-Alkoxygruppe substituiert sein kann,

eine (C7-C11)-Aralkylgruppe, welche wahlweise mit einer (C1-C5)-Alkylgruppe, einer (C1-C5)-Alkoxy-
gruppe oder einem Halogenatom substituiert ist,

eine Phenyl-, Naphthyl-, Anthranyl- und Phenanthrylgruppe, welche wahlweise mit einem Halogenatom,
einer (C1-C5)-Alkylgruppe oder einer (C1-C5)-Alkoxygruppe substituiert sein kann, darstellt,

R¹³

eine lineare, verzweigte oder zyklische Alkylgruppe mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen, welche wahlweise mit
einem Halogenatom oder einer (C1-C5)-Alkoxygruppe substituiert sein kann,

eine (C7-C11)-Aralkylgruppe, welche wahlweise mit einer (C1-C5)-Alkylgruppe, einer (C1-C5)-Alkoxy-
gruppe oder einem Halogenatom substituiert ist,

eine Phenyl-, Naphthyl-, Anthranyl- oder Phenanthrylgruppe, welche wahlweise mit einem Halogenatom,
einer (C1-C5)-Alkylgruppe oder einer (C1-C5)-Alkoxygruppe substituiert sein kann, darstellt, und

R¹⁴

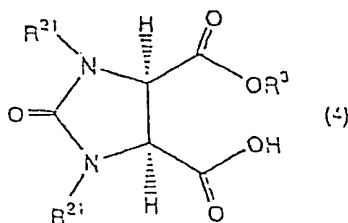
ein Wasserstoffatom,
eine lineare, verzweigte oder zyklische Alkylgruppe mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen, welche wahlweise mit
mindestens einer Gruppe substituiert sein kann, welche aus einem Halogenatom oder einer (C1-C5)-Alk-
oxygruppe ausgewählt ist,

eine (C7-C11)-Aralkylgruppe, welche wahlweise mit einer (C1-C5)-Alkylgruppe, einer (C1-C5)-Alkoxy-
gruppe oder einem Halogenatom substituiert ist,

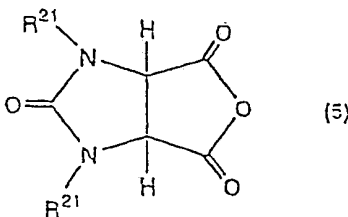
eine Phenyl-, Naphthyl-, Anthranyl- oder Phenanthrylgruppe, welche wahlweise mit einem Halogenatom,
einer (C1-C5)-Alkylgruppe oder einer (C1-C5)-Alkoxygruppe substituiert sein kann, darstellt.

15. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, wobei die Lewis- Säure-Verbindung Zinnchlorid ist.

16. Verfahren zum Herstellen eines optisch aktiven Imidazolidin-2-ons der Formel (4):



worin R²¹ und R³ die gleichen Bedeutungen darstellen, wie unten beschrieben, welches die Umsetzung
eines zyklischen Säureanhydrids der Formel (5):



worin R^{21}

eine Alkylgruppe, welche wahlweise mit einer Alkoxygruppe oder einem Halogenatom substituiert ist, eine Aralkylgruppe, welche wahlweise mit einer Alkylgruppe, einer Alkoxygruppe oder einem Halogenatom substituiert ist,

5 eine Arylgruppe, welche wahlweise mit einer Alkylgruppe, einer Alkoxygruppe oder einem Halogenatom substituiert ist, darstellt, mit einer Hydroxyverbindung der Formel (3):



10 worin R^3

eine Alkylgruppe, welche wahlweise mit einer Alkoxygruppe, einer Phenoxygruppe, einer Dialkylamino-
gruppe oder einem Halogenatom substituiert ist,

eine Aralkylgruppe, welche wahlweise mit einer Alkylgruppe, einer Alkoxygruppe, einer Phenoxygruppe,
einer Nitrogruppe oder einem Halogenatom substituiert ist,

15 eine Arylgruppe, welche wahlweise mit einer Alkylgruppe, einer Alkoxygruppe, einer Nitrogruppe oder
einem Halogenatom substituiert ist, darstellt, in Anwesenheit eines optisch aktiven Alkaloids, welches
aus Chinin, Epichinin, Cinchonin und Cinchonidin ausgewählt ist, umfasst.

17. Verfahren nach Anspruch 16, wobei

R^{21}

20 eine lineare, verzweigte oder zyklische (C1-C10)-Alkylgruppe, welche wahlweise mit einem Halogen-
atom oder einer (C1-C5)-Alkoxygruppe substituiert ist,

eine (C7-C11)-Aralkylgruppe, welche wahlweise mit einem Halogenatom oder einer (C1-C5)-Alkylgruppe
substituiert ist, oder eine (C6-C18)-Arylgruppe, welche wahlweise mit einem Halogenatom oder einer
(C1-C5)-Alkylgruppe substituiert ist, darstellt,

25 R^2 eine (C1-C8)-Alkylgruppe, welche wahlweise mit einer (C1-C5)-Alkoxygruppe, einer Phenoxygruppe,
einer Di(C1-C3)alkylaminogruppe oder einem Halogenatom substituiert ist,

eine Benzylgruppe, welche wahlweise mit einer (C1-C5)-Alkylgruppe, einer (C1-C5)-Alkoxygruppe, einer
Phenoxygruppe, einer Nitrogruppe oder einem Halogenatom substituiert ist, oder

30 eine Phenylgruppe, welche wahlweise mit einer (C1-C5)-Alkylgruppe, einer (C1-C5)-Alkoxygruppe, einer
Nitrogruppe oder einem Halogenatom substituiert ist, darstellt, und

R_3 eine (C1-C8)-Alkylgruppe, welche wahlweise mit einer (C1-C5)-Alkoxygruppe, einer Phenoxygrup-
pe, einer Di(C1-C3)alkylaminogruppe oder einem Halogenatom substituiert ist,

eine (C7-C8)-Aralkylgruppe, welche wahlweise mit einer (C1-C5)-Alkylgruppe, einer (C1-C5)-Alkoxy-
gruppe, einer Phenoxygruppe, einer Nitrogruppe oder einem Halogenatom substituiert ist, oder

35 eine Phenylgruppe, welche wahlweise mit einer (C1-C5)-Alkylgruppe, einer (C1-C5)-Alkoxygruppe, einer
Nitrogruppe oder einem Halogenatom substituiert ist, darstellt.

18. Verfahren nach Anspruch 16 oder 17, wobei die Umsetzung des zyklischen Säureanhydrids der
Formel (5) mit der Hydroxyverbindung der Formel (3) in Anwesenheit der optisch aktiven Alkaloidverbin-
dung und einer Base durchgeführt wird.

40 19. Verfahren nach Anspruch 16, wobei R^{21} eine Aralkylgruppe ist, welche wahlweise mit einer Alkyl-
gruppe, einer Alkoxygruppe oder einem Halogenatom substituiert ist.

20. Verfahren nach Anspruch 17, wobei R^{21} eine Benzylgruppe ist.

21. Verfahren nach Anspruch 20, wobei das Alkaloid Chinin ist.

22. Verfahren nach Anspruch 18, wobei die Menge des optisch aktiven Alkaloids eine katalytische Men-
ge ist.

45 23. Verfahren nach Anspruch 18, wobei die Base ein aliphatisches oder aromatisches tertiäres Amin
ist.

24. Verfahren nach Anspruch 18, wobei die Base eine Piperidinverbindung ist.

50

55

60

65