



(19)
 Bundesrepublik Deutschland
 Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 10 2005 047 341 A1** 2007.04.12

(12)

Offenlegungsschrift

(21) Aktenzeichen: **10 2005 047 341.5**

(22) Anmeldetag: **30.09.2005**

(43) Offenlegungstag: **12.04.2007**

(51) Int Cl.⁸: **C07B 43/04** (2006.01)

C07C 209/52 (2006.01)

C07B 53/00 (2006.01)

B01J 31/02 (2006.01)

(71) Anmelder:

Studiengesellschaft Kohle mbH, 45470 Mülheim, DE

(72) Erfinder:

List, Benjamin, 45470 Mülheim, DE; Hoffmann, Sebastian, 45478 Mülheim, DE

(56) Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht zu ziehende Druckschriften:

EP 11 34 209 A1

EP 10 38 877 A1

WO 05/0 70 875 A1

WO 04/0 96 753 A1

RUEPING, Magnus: A new Bronsted acid-catalyzed

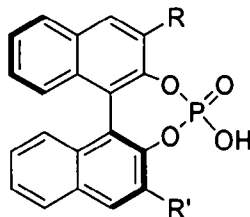
hydrogenation of imines. In: Synlett, 2005, 15, S.2367-2369. Zitiert als Chemical Abstract, Ycc.No.2005:1053102;; LIST, B., et.al.: A Metal-Free Transfer Hydrogenation: Organocatalytic Conjugate Reduction of α,β -Unsaturated Aldehydes. Angew.Chem.Int.Ed. 2004, 43, S.6660-6662;; RUEPING, Magnus, et.al.: Emantioselective Bronsted Acid Catalyzed Transfer Hydrogenation: Organocatalytic Reduction of Imines. Organic Letters 2005, 7, 17, S.3781-3783. Zitiert als Chemical Abstract Acc.No. 2005:648594;;**

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

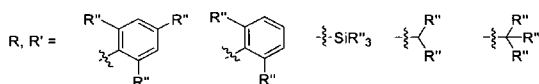
Rechercheantrag gemäß § 43 Abs. 1 Satz 1 PatG ist gestellt.

(54) Bezeichnung: **Verfahren zur organokatalytischen Transferhydrierung von Iminen**

(57) Zusammenfassung: Es wird ein Verfahren zur asymmetrischen Hydrierung von Iminen beansprucht, worin das Imin in Gegenwart einer chiralen Phosphorsäure mit der allgemeinen Formel,



in der R und R' gleich oder verschieden sein können und



und R'' ausgewählt ist aus Alkyl, Aryl, Heteroalkyl, Heteroaryl, umgesetzt wird. Die hydrierten Produkte können in guten Ausbeuten mit hohen ee-Werten erhalten werden.

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur katalytischen asymmetrischen Transferhydrierung von Iminen unter Verwendung chiraler Phosphorsäuren.

[0002] Die organokatalytische asymmetrische Hydrierung und Transferhydrierung von Olefinen und Ketonen ist bekannt und wird in der organischen Synthese bereits industriell angewendet. Die entsprechende Reduktion von Iminen, auch wenn sie für die Synthese von enantiomerenreinen Aminen sehr nützlich wäre, ist weit weniger entwickelt. Anwendung finden lediglich chemische Übergangsmetall-katalysierte asymmetrische Iminreduktionen. In der Natur verwenden jedoch lebende Organismen organische Dihydropyridin-Cofaktoren, wie Nicotinamidadeninucleotid (NADH) in Kombination mit enzymatischen Katalysatoren für die Reduktion von Iminen. Mit Ausnahme von Lewis-Base-katalysierten asymmetrischen Iminhydrosilylierungen sind organokatalytische und metallfreie Verfahren unbekannt.

Stand der Technik

[0003] Für asymmetrische Additionsreaktion an Aldimine sind chirale Phosphorsäuren als Katalysatoren bekannt.

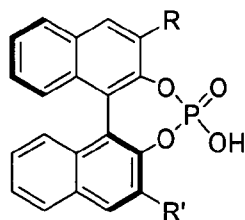
[0004] In Org. Lett., Vol. 7, Nr. 17, 2005, offenbaren Rueping et al. eine enantioselektive katalytische Transferhydrierung von Iminen, welche als Katalysatoren organische Phosphorsäurederivate, die vorzugsweise einen Binaphtholrest als organischen Rest aufweisen, eingesetzt werden. Obwohl sehr große Katalysatormengen (20 mol%) eingesetzt werden, liefern die Ergebnisse eine für die industrielle Anwendung unzureichende Enantioselektivität und es werden mäßige ee-Werte bei gleichzeitig mäßigen Ausbeuten erhalten. Die geringen ee-Werte erfordern regelmäßig mindestens einen weiteren Aufreinigungsschritt, was den Aufwand und die Kosten des Verfahrens erhöht.

[0005] Rueping et al. haben eine Vielzahl von Faktoren untersucht, die einen Einfluss auf die Ausbeute und die Enantioselektivität haben können, wie der Einsatz des Katalysators, des Lösungsmittels etc. Die erhaltenen Ergebnisse sind unbefriedigend. Es besteht daher ein weiterer Bedarf, neue Katalysatoren für die organokatalytische Iminreduktion zu entwickeln, die die aus dem Stand der Technik bekannten Nachteile nicht aufweisen und insbesondere hohe Selektivitäten bei zufrieden stellenden bzw. hohen Ausbeuten ergeben. Auch ist es aus ökonomischen Gründen wünschenswert, die Katalysatormenge zu minimieren.

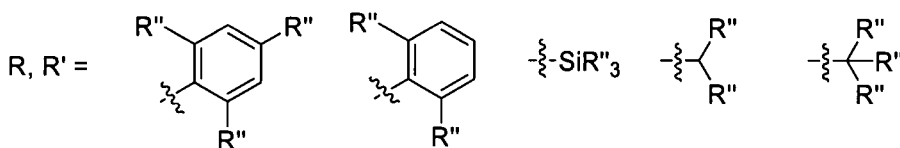
Aufgabenstellung

[0006] Der vorliegenden Erfindung lag somit die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren zur organokatalytischen Reduktion von Iminen zur Verfügung zu stellen, in welchem die Katalysatormenge möglichst gering ist und gleichzeitig hohe Enantioselektivitäten bei hohen Ausbeuten erreicht werden können.

[0007] Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist demgemäß ein Verfahren zur organokatalytischen Reduktion von Iminen, bei welchem das Imin in Gegenwart einer chiralen Phosphorsäure mit der allgemeinen Formel:



in der R und R' gleich oder verschieden sein können und



in der R'' für Alkyl, Aryl, Heteroalkyl oder Heteroaryl steht, umgesetzt wird.

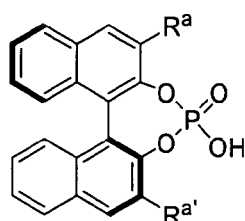
[0008] Imine sind organische Stickstoffverbindungen, in denen formal as Sauerstoff-Atom von Carbonylver-

bindungen durch die Imino-Gruppe NR ersetzt ist und in denen eine Imin-Enamin-Tautomerie möglich ist. Es handelt sich in der Regel um leicht hydrolysierbare organische Verbindungen. Das erfindungsgemäße Verfahren ist zur Hydrierung sowohl von nichtaromatischen als auch von aromatischen Iminen (oder deren Enamin oder Enamid Tautomeren) geeignet und daher nicht auf bestimmte Imine beschränkt. Typischerweise werden solche Imine eingesetzt, die sich von unsymmetrischen Ketonen ableiten ($RR'C=NR''$).

[0009] Durch diese besondere Auswahl an Katalysatorverbindungen konnten der Reaktionsumsatz, und die Enantioselektivität deutlich verbessert und gleichzeitig die Katalysatormenge deutlich verringert werden.

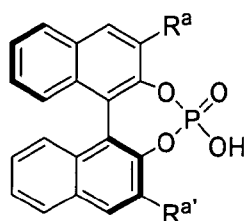
[0010] Eine weitere Optimierung der Reaktionsergebnisse können erhalten werden, wenn die Reaktion in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis 50°C, insbesondere von 30 bis 40°C durchgeführt wird. Die Katalysatormenge konnte von 20 mol-% aus dem Stand der Technik auf deutlich unter 5 % reduziert werden.

[0011] Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Hydrierung von Iminen, worin das Imin in Gegenwart einer chiralen Phosphorsäure mit der allgemeinen Formel



in der R^a und $R^{a'}$ gleich oder verschieden sein können und unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Alkyl, Aryl, Heteroalkyl und Heteroaryl, umgesetzt wird, das dadurch gekennzeichnet ist, dass die chirale Phosphorsäure in einer Menge von 0,01 bis 5 mol-%, bezogen auf das Imin, eingesetzt wird.

[0012] Noch ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Hydrierung von Iminen, worin das Imin in Gegenwart einer chiralen Phosphorsäure mit der allgemeinen Formel



in der R^a und $R^{a'}$ gleich oder verschieden sein können und unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Alkyl, Aryl, Heteroalkyl und Heteroaryl bedeuten, das dadurch gekennzeichnet ist, dass die Reaktion in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis 50°C durchgeführt wird.

[0013] Bevorzugte Beispiele für R^a und $R^{a'}$, sind Phenyl, 2,4,6-Triisopropyl-phenyl, Mesityl, 9-Phenanthryl, 1-Naphthyl, 2-Naphthyl, 4-Biphenyl, 3,5-(Trifluoromethyl)-phenyl, 2,6-Dimethylphenyl, tert-Butyl, tris-Mesityl-silyl.

[0014] Der verwendete Begriff „Alkyl“ bedeutet einen linearen, verzweigten oder cyclischen Kohlenwasserstoffrest, der üblicherweise 1 bis 30, vorzugsweise 1 bis 24 Kohlenstoffatome aufweist, wie Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, t-Butyl, Octyl, Decyl usw., aber auch Cycloalkylgruppen wie Cyclopentyl, Cyclohexyl usw. Vorzugsweise weisen die Kohlenwasserstoffreste 1 bis 18, insbesondere 1 bis 12 Kohlenstoffatome auf. Heteroalkyl bedeutet, dass die genannten Alkylgruppen ein oder mehrere Heteroatome in der Kette aufweisen, wie ein Sauerstoff- oder Sulfelatom oder eine NR^x -Gruppe, wobei das bzw. die Heteroatom(e) die Reaktion nicht nachteilig beeinflussen und nicht in die Reaktion eingreifen sollen.

[0015] Als Arylgruppen werden im Rahmen der vorliegenden Erfindung aromatische Ringsysteme mit 5 bis 30 Kohlenstoffatomen und ggf. Heteroatomen wie N, O, S, P, Si, im Ring verwendet, wobei die Ringe einfache oder mehrfache Ringsysteme, z. B. kondensierte Ringsysteme oder über einfache Bindungen oder Mehrfachbindungen aneinander gebundene Ringe sein können. Beispiele für aromatische Ringe sind Phenyl, Naphthyl, Biphenyl, Diphenylether, Diphenylamin, Benzophenon und dergleichen. Substituierte Arylgruppen weisen einen oder mehrere Substituenten auf. Beispiele für Heteroalkylgruppen sind Alkoxyaryl, Alkylsulfanylsubstituiertes Alkyl, N-alkyliertes Aminoalkyl und dergleichen. Beispiele für Heteroarylsubstituenten sind Pyrrolyl, Pyr-

olidinyl, Pyridinyl, Chinolinyl, Indolyl, Pyrimidinyl, Imidazolyl, 1,2,4-Triazolyl, Tetrazolyl, und dergleichen. Als Beispiele für Heteroatom-enhaltende Alicyclische Gruppen können Pyrrolidino, Morpholino, Piperazino, Piperidino usw. genannt werden.

[0016] Als Substituenten, die die voranstehend genannten Gruppen aufweisen können, können OH, F, Cl, Br, J, CN, NO₂, NO, SO₂, SO₃⁻, Amino, -COOH, -COO(C₁-C₆-Alkyl), Mono- und Di-(C₁-C₂₄-alkyl)-substituiertes Amino, Mono- und Di-(C₅-C₂₀-aryl)-substituiertes Amino, Imino, die wiederum substituiert sein können, C₁-C₆-Alkyl, Aryl, insbesondere Phenyl, genannt werden.

[0017] Insbesondere die cyclischen Reste können auch C₁-C₆-Alkylgruppen als Sustituenten aufweisen.

[0018] Als Lösungsmittel können beliebige organische Lösungsmittel verwendet werden, beispielhaft seien hier Methanol, Ethanol, Isopropanol, Acetonitril, Dichlormethan, Chloroform, Toluol, Benzol, THF, Dioxan, usw. genannt werden, wobei Acetonitril, Dichlormethan, Chloroform, Toluol, Benzol, THF, Dioxan bevorzugt sind und die besten Reaktionsergebnisse mit Toluol und Benzol erhalten werden. Von den beiden zuletzt genannten Lösungsmitteln wird Toluol aus toxischen Gründen bevorzugt.

[0019] Als Katalysatoren werden insbesondere solche ausgewählt, in denen der Binaphtholrest in der 2- bzw. 2'-Position einen substituierten aromatischen Rest aufweist. Als substituierte aromatische Reste haben sich insbesondere alkylierte Phenylreste erwiesen, wobei als Substituenten lineare und verzweigte Alkylreste mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen vorliegen können, insbesondere mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen. Besonders bevorzugt sind verzweigte Alkylreste mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen. Besonders gute Ergebnisse werden erhalten, wenn der aromatische Rest ein (2,4,6-Triisopropyl-phenyl) ist.

[0020] Der Substituent am Stickstoffatom des Imins ist beliebig. Bevorzugt wird die p-Methoxyphenylgruppe (PMP). Diese Gruppe lässt sich sehr einfach oxidativ wieder entfernen. Andere Gruppen, die bevorzugt eingesetzt werden sind BOC, Cbz, Acetyl, Benzyl, Allyl, Benzoyl, Phosphoryl, Sulfonyl.

[0021] Zusammenfassend konnte gegenüber dem Stand der Technik eine sehr hohe Enantioselektivität erreicht werden mit ee-Werten zwischen 80 und 93 % und auch Ausbeute zwischen 80 und 98 % liegen deutlich über denen aus dem Stand der Technik.

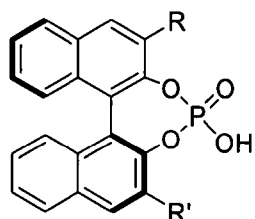
Ausführungsbeispiel

Allgemeines Verfahren für die asymmetrische Transferhydrierung:

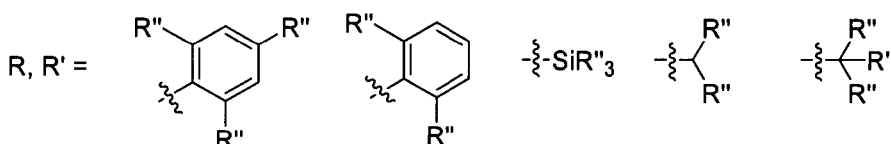
[0022] Ein Gemisch aus Imin 1 (0,4 mmol), Hantzsch-Ester 3 (142 mg, 0,56 mmol, 1,4 eq) und Phosphorsäure 2e (3 mg, 0,004 mmol) in Toluol (4 ml) wurde bei 35°C unter Argon-Atmosphäre 42 bis 71 h gerührt. Das Lösungsmittel wurde bei vermindertem Druck entfernt und die Produkte wurden durch Flash-Chromatographie (SiO₂, Ethylacetat/Hexan) isoliert, wobei die reinen Amine 4 erhalten wurden. Die ee-Werte wurden durch bekannte HPLC-Techniken mit chiraler stationärer Phase bestimmt.

Patentansprüche

1. Verfahren zur asymmetrischen Hydrierung von Iminen, worin das Imin in Gegenwart einer chiralen Phosphorsäure mit der allgemeinen Formel



in der R und R' gleich oder verschieden sein können und



und R" ausgewählt ist aus Alkyl, Aryl, Heteroalkyl, Heteroaryl, umgesetzt wird.

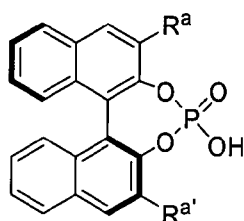
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Reaktion in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis 50°C durchgeführt wird.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Reaktion in Gegenwart eines Protonen-Donators, vorzugsweise in Gegenwart eines Hantzsch-Esters, durchgeführt wird.

4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass der Katalysator in einer Menge von 0,01 mol-% bis 10 mol-%, vorzugsweise von 0,01 mol-% bis 5 mol-%, bezogen auf das Imin, eingesetzt wird.

5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass in der Verbindung mit der Formel 1 Ar für einen 2,4,6-Triisopropyl-Phenyl-Rest steht.

6. Verfahren zur Hydrierung von Iminen, worin das Imin in Gegenwart einer chiralen Phosphorsäure mit der allgemeinen Formel



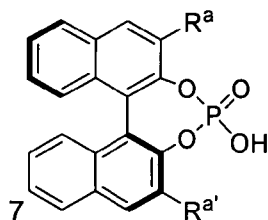
in der

R^a und R^{a'} gleich oder verschieden sein können und unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Alkyl, Aryl, Heteroalkyl und Heteroaryl, umgesetzt wird,

dadurch gekennzeichnet,

dass die chirale Phosphorsäure in einer Menge von 0,01 bis 5 mol-%, bezogen auf das Imin, eingesetzt wird.

7. Verfahren zur Hydrierung von Iminen, worin das Imin in Gegenwart einer chiralen Phosphorsäure mit der allgemeinen Formel



in der

R^a und R^{a'} gleich oder verschieden sein können und unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Alkyl, Aryl, Heteroalkyl, Heteroaryl, umgesetzt wird,

dadurch gekennzeichnet,

dass die Reaktion in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis 50°C durchgeführt wird.

8. Verfahren nach Anspruch 6 oder 7, dadurch gekennzeichnet, dass R^a und R^{a'} ausgewählt sind aus Phenyl, 2,4,6-Triisopropyl-phenyl, Mesityl, 9-Phenanthryl, 1-Naphthyl, 2-Naphthyl, 4-Biphenyl, 3,5-(Trifluoromethyl)-phenyl, 2,6-Dimethyl-phenyl, tert-Butyl, tris-Mesityl-silyl.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen