



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 10 2006 009 518 A1** 2007.09.06

(12)

Offenlegungsschrift

(21) Aktenzeichen: **10 2006 009 518.9**

(22) Anmeldetag: **01.03.2006**

(43) Offenlegungstag: **06.09.2007**

(51) Int Cl.⁸: **C07B 53/00** (2006.01)

C07B 57/00 (2006.01)

B01J 31/02 (2006.01)

(71) Anmelder:

**Studiengesellschaft Kohle mbH, 45481 Mülheim,
DE**

(72) Erfinder:

**List, Benjamin, 45470 Mülheim, DE; Mayer, Sonja,
45468 Mülheim, DE**

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

WO 05/0 73 196 A1

**RUEPING, Magnus, et. al.: Enantioselective
Bronsted**

Acid Catalyzed Transfer

Hydrogenation: Organocatalytic Reduction of

Imines. In: Organic Letters, 2005,

Vol. 7, No. 17, S. 3781-3783;;

**NARUSE, Yuji, et. al.: Kinetic Resolution of
Epoxides**

**by Chiral Organoaluminum Catalyst Short
Synthesis**

**of (-)-C16 Juvenile Hormone. In: Tetrahedron,
1988, Vol. 44, No. 15, S. 4747-4756;;**

**LLEWELLYN, D. B., ARNDTSEN, B. A.: Synthesis of a
library of chiral α -amino acid-based borate**

**counteranions and their application to copper
catalyzed olefin**

**cyclopropanation. In: Tetrahedron: Asymmetry, 16,
2006, S. 1789-1799;;**

**MAYER, S., LIST, B.: Asymmetrische
Gegenanion-vermittelte**

Katalyse. In: Angew. Chem.,

2006, 118, S. 4299-4301;;

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

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

(54) Bezeichnung: **Organische Salze sowie Verfahren zur Herstellung von chiralen organischen Verbindungen**

(57) Zusammenfassung: Es wird ein Verfahren zur Herstellung von chiralen organischen Verbindungen durch asymmetrische Katalyse beansprucht, in welchem ionische Katalysatoren eingesetzt werden, die ein chirales Katalysatoranion aufweisen. Das beanspruchte Verfahren ist zur Durchführung von Reaktionen geeignet, die über kationische Zwischenstufen verlaufen, wie über Iminiumionen oder über Acylpyridiniumionen. Es können chirale Verbindungen mit hohen ee-Werten hergestellt werden, die bisher nur durch aufwendige Reinigungsverfahren erhalten wurden.

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von chiralen organischen Verbindungen.

[0002] Viele chemische Transformationen verlaufen über ionische Zwischenstufen und Übergangszustände. Solche polaren Reaktionen werden durch das jeweilige Gegen-Ion beeinflusst. So kann z.B. der Verlauf von Reaktionen von Carbanionen durch Zugabe geeigneter kationischer Substanzen modifiziert werden. Dieses Prinzip ist in der so genannten Phasentransferkatalyse wohlbekannt, bei der Reaktionen von Enolaten und ähnlichen anionischen Substraten mit verschiedenen Elektrophilen asymmetrisch katalysiert werden können.

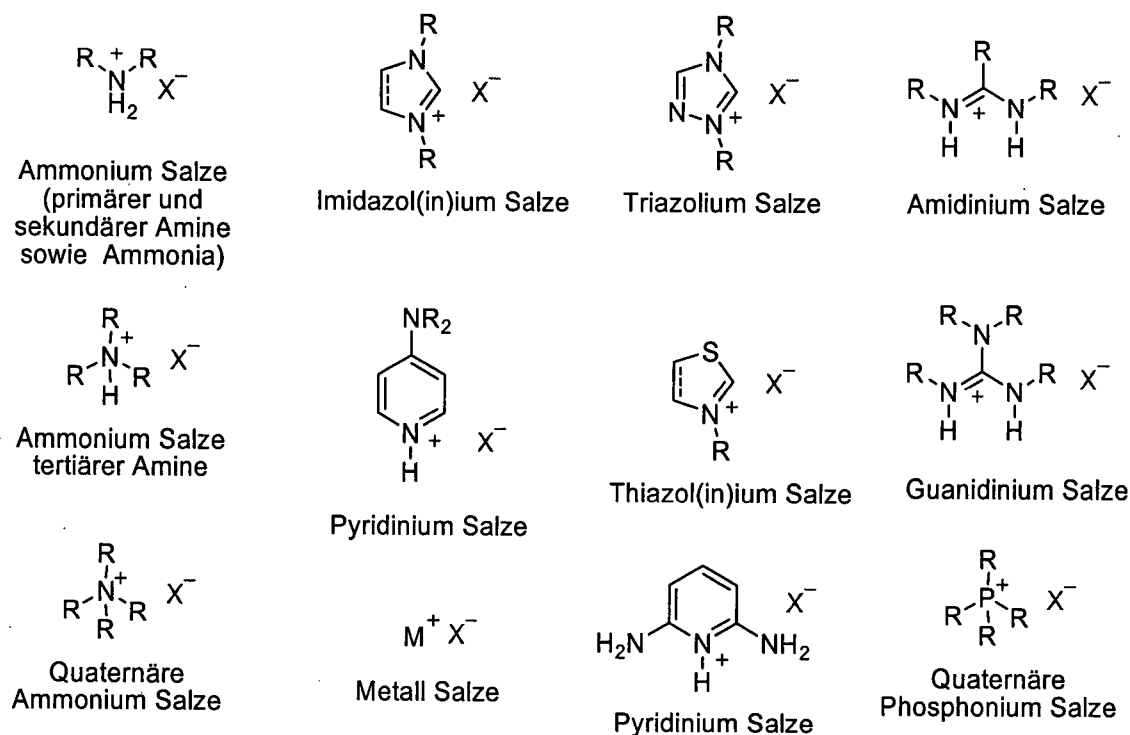
[0003] D. B. Llewellyn, B. A. Arndtsen beschreiben in Tetrahedron Asymmetry 2005, 16, 1789–1799 Reaktionen mit umgekehrter Polarisierung, es konnten jedoch keine akzeptablen Enantioselektivitäten realisiert werden.

[0004] Der vorliegenden Erfindung lag demgemäß die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren zur Herstellung von chiralen organischen Verbindungen zur Verfügung zu stellen, das das Spektrum der durch Synthese herstellbarer chiraler Verbindungen mit hohem ee-Werten, vorzugsweise über >50%, zu erweitern und auch die Synthese von solchen Enantiomeren zu ermöglichen, die gemäß Stand der Technik nur als Enantiomergemische erhalten werden.

[0005] Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist demgemäß ein Verfahren zur Herstellung von chiralen organischen Verbindungen durch asymmetrische Katalyse, wobei ionische Katalysatoren eingesetzt werden, das dadurch gekennzeichnet ist, dass das Katalysatoranion des ionischen Katalysators chiral ist.

[0006] Überraschenderweise wurde festgestellt, dass es mit dem erfindungsgemäßen Verfahren chirale Verbindungen in nahezu enantiomerenreiner Form herzustellen, die aus dem Stand nur durch aufwendige Reinigungsverfahren zugänglich sind. Ein Beispiel hierfür ist die hochenantioselektive Reduktion von Citral ausdehnen zum Parfuminhaltsstoff Citronellal.

[0007] Das erfindungsgemäße Verfahren wird durch Salz-Katalysatoren vermittelt, die aus einem chiralen oder achiralen Kation und einem chiralen Anion zusammengesetzt sind. Diese Katalysatoren können z.B. dadurch hergestellt werden, dass man eine chirale oder achirale Base mit einer chiralen Säure umsetzt. Alternativ, können die katalytischen Salze auch in situ aus Säure und Base hergestellt werden oder über andere gängige, dem Fachmann bekannte Methoden. Typische Beispiele erfindungsgemäßer Katalysatoren sind in Schema 1 gezeigt.



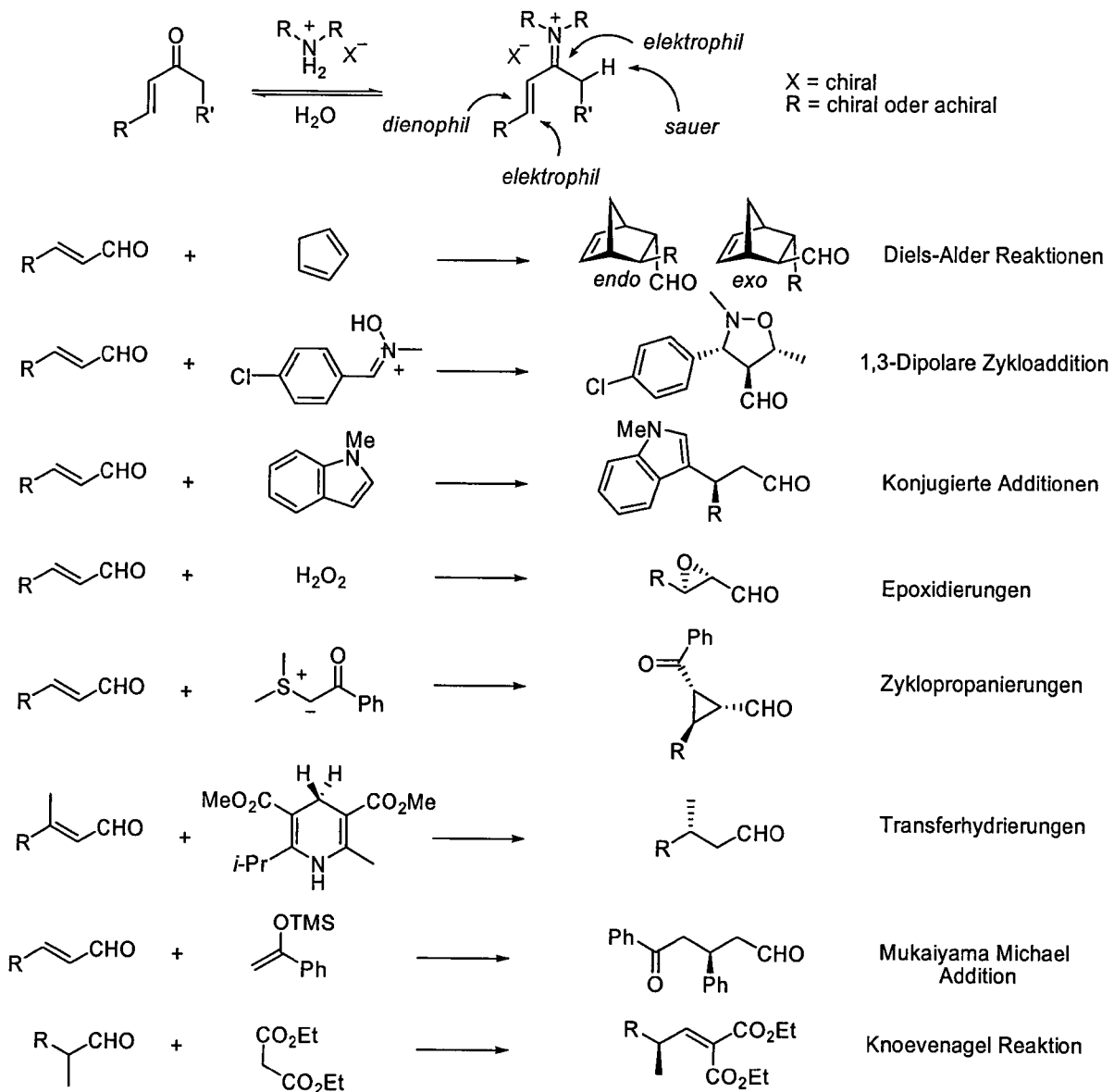
X^- = Chirales Anion

Schema 1. Auswahl möglicher Katalysatoren erfindungsgemäßer Verfahren

[0008] Die in Frage kommenden katalytischen Salze katalysieren Reaktionen, die über kationische Zwischenstufen verlaufen. Derartige Zwischenstufen können z.B. sein: Iminiumionen, N-Acyliminiumionen, Acylammoniumionen, Phosphoniumionen, Sulfoniumionen, Oxoniumionen oder Carbeniumionen.

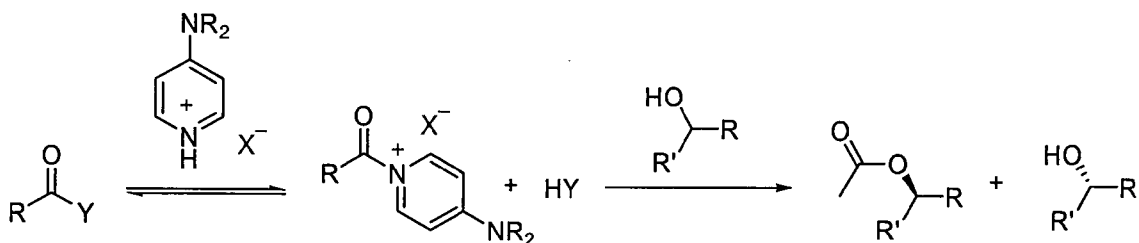
[0009] Das Erfindungsgemäße Verfahren eignet sich zu Herstellung einer Vielzahl von chiralen Verbindungen ist auf keinen konkreten Reaktionstyp beschränkt. Eine wichtige Klasse in Frage kommender Reaktionen sind nukleophile Additionen und Zykoadditionen von (α , β -ungesättigten) Carbonylverbindungen, die über kationische Zwischenstufen verlaufen, wie Iminiumion- oder Acylpyridiniumion-Zwischenstufen, und durch Salze primärer und sekundärer Amine katalysiert werden (Schema 2). Hierzu zählen Diels-Alder-Reaktionen, 1,3-dipolare Cycloadditionen, konjugierte Additionen, Epoxidierungen, Cyclopropanierungen, Transferhydrierungen, Mukayama-Michael-Additionen und Knoevenagel-Reaktionen sowie Acyltransferreaktionen. Das Prinzip ist jedoch nicht auf diese Reaktionen beschränkt.

[0010] Derartige Reaktionen konnten zwar schon asymmetrisch katalysiert werden. Als Katalysator wurde dabei aber immer ein Salz verwendet, das sich zusammensetzt aus einem chiralen Amin (als Base) und einer achiralen Säure (oder das chirale Amin alleine). Gegenstand dieser Erfindung dagegen ist die Verwendung von Salzen achiraler (oder chiraler) Amine mit chiralen Säuren.



Schema 2. Auswahl möglicher Reaktionen, die nach dem erfindungsgemäßen Verfahren asymmetrisch katalysiert werden können und über Iminium Ionen verlaufen.

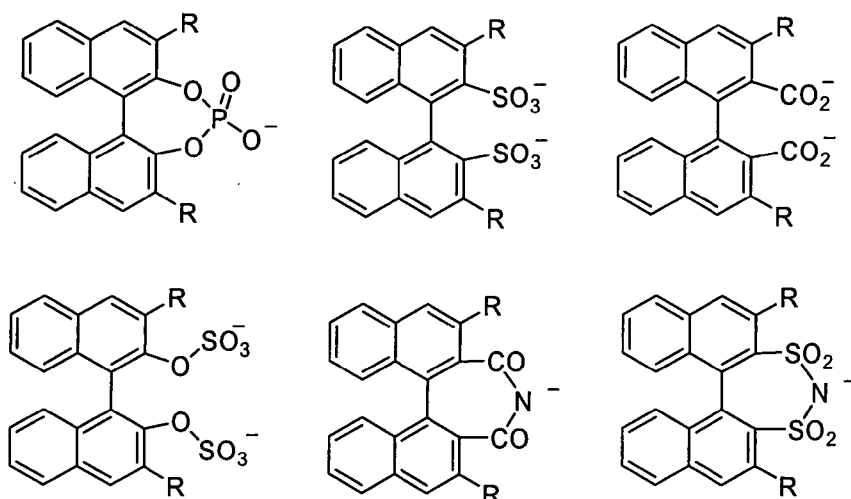
[0011] Eine andere Klasse von erfindungsgemäßen Reaktionen sind Acyltransferreaktionen, die über kationische, aktivierte Acylverbindungen, z.B. Acylpyridiniumionen, verlaufen. Auf diese Weise kann man z.B. kinetische Racematspaltungen von sekundären Alkoholen katalysieren (Schema 3).



Schema 3. Kinetische Racematspaltung via asymmetrischer Acyl-Transferreaktion als erfindungsgemäßes Verfahren.

[0012] Das erfindungsgemäße Katalysatoranion ist chirales organisches Anion. Üblicherweise wird es aus chiralen organischen Phosphaten, Sulfonaten, Sulfaten, Carboxylaten, Imiden, Sulfonylimiden etc. ausgewählt. Vorzugsweise leitet sich das Anion von unsubstituiertem oder substituiertem Binaphthol ab. Besonders gute Ergebnisse werden erhalten, wenn das Anion aus Binaphtholderivaten mit folgenden Formeln ausgewählt

ist:



worin

R Wasserstoff, substituiertes oder unsubstituiertes Alkyl oder substituiertes oder unsubstituiertes Aryl bedeutet.

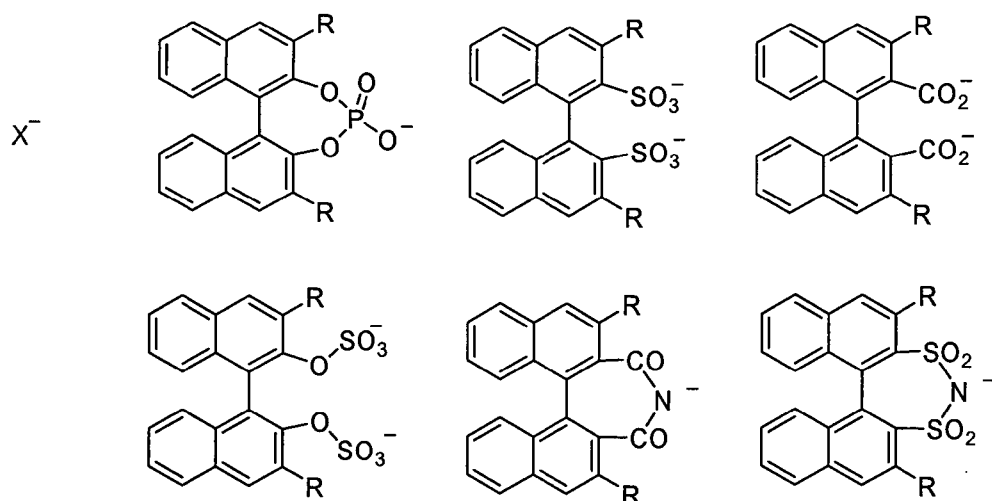
[0013] Das zum erfindungsgemäß eingesetzten chiralen Anion eingesetzte kationische Gegenion kann ein beliebiges Kation sein. Vorzugsweise ist das Kation aus Alkaliionen und Ammoniumionen ausgewählt, wobei Ammoniumionen besonders bevorzugt sind.

[0014] Der verwendete Begriff „Alkyl“ bedeutet einen linearen, verzweigten oder cyclischen Kohlenwasserstoffrest, der üblicherweise 1 bis 30, vorzugsweise 1 bis 24 Kohlenstoffatome und insbesondere 1 bis 6 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.

[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, Alkylsulfanyl-substituiertes Alkyl, N-alkyliertes Aminoalkyl und dergleichen. Beispiele für Heteroarylsubstituenten sind Pyrrolyl, Pyrrolidinyl, 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, kommen 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 in Betracht, die wiederum substituiert sein können, z.B. C₁-C₆-Alkyl, Aryl, und Phenyl. Insbesondere die cyclischen Reste können auch C₁-C₆-Alkylgruppen als Substituenten aufweisen.

[0017] Als besonders geeignete Anionen haben sich solche erwiesen, die sich vom Binaphthol ableiten (z.B. Phosphate, Sulfonate, Sulfate, Carboxylate, Imide, Sulfonylimide, siehe Schema 4). Die Anionen sind aber keinesfalls auf diese Strukturen beschränkt.

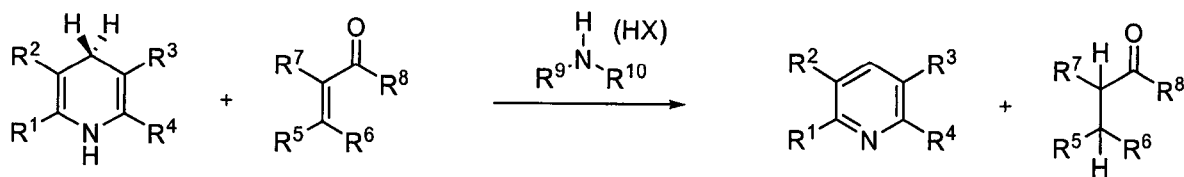


Schema 4. Auswahl möglicher erfindungsgemäßer Anionen

[0018] Die Reaktionsbedingungen, die zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens vorliegen hängen im Wesentlichen vom gewählten Reaktionstyp ab und können vom Fachmann ohne weiteres eingestellt werden.

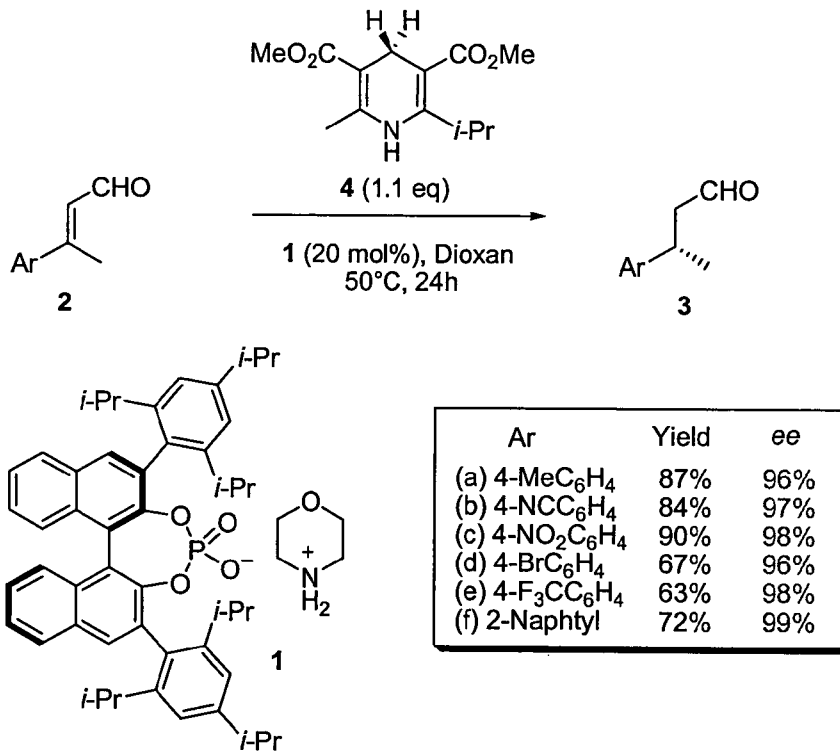
Beispiele

[0019] Primäre und sekundäre Aminsalze chiraler Phosphorsäuren katalysieren hoehenantioselektiv die Transferhydrierung alpha, beta-ungesättigter Carbonylverbindungen mit Hilfe von Hantzsch Estern (Schema 5).



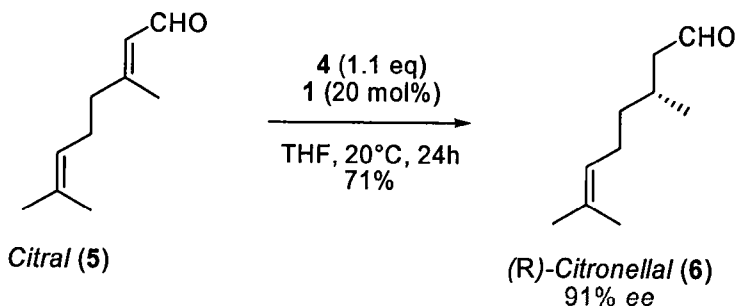
Schema 5. Transferhydrierung als Beispiel

[0020] So katalysiert das Salz 1 in Gegenwart des Hantzsch esters 4, die hoehenantioselektive Transferhydrierung verschiedener alpha, beta-ungesättigter Aldehyde (2) (Schema 6).



Schema 6. Erfindungsgemäße Hochenantioselektive Transferhydrierungen

[0021] Diese Reaktion lässt sich auf das industriell wichtige Substrat Citral ausdehnen, welches dabei hochenantioselektiv zum Parfuminhaltsstoff Citronellal reduziert wird (Schema 7).



Schema 7. Erfindungsgemäße Hochenantioselektive Transferhydrierung von Citral

Experimenteller Teil

Darstellung der Salze

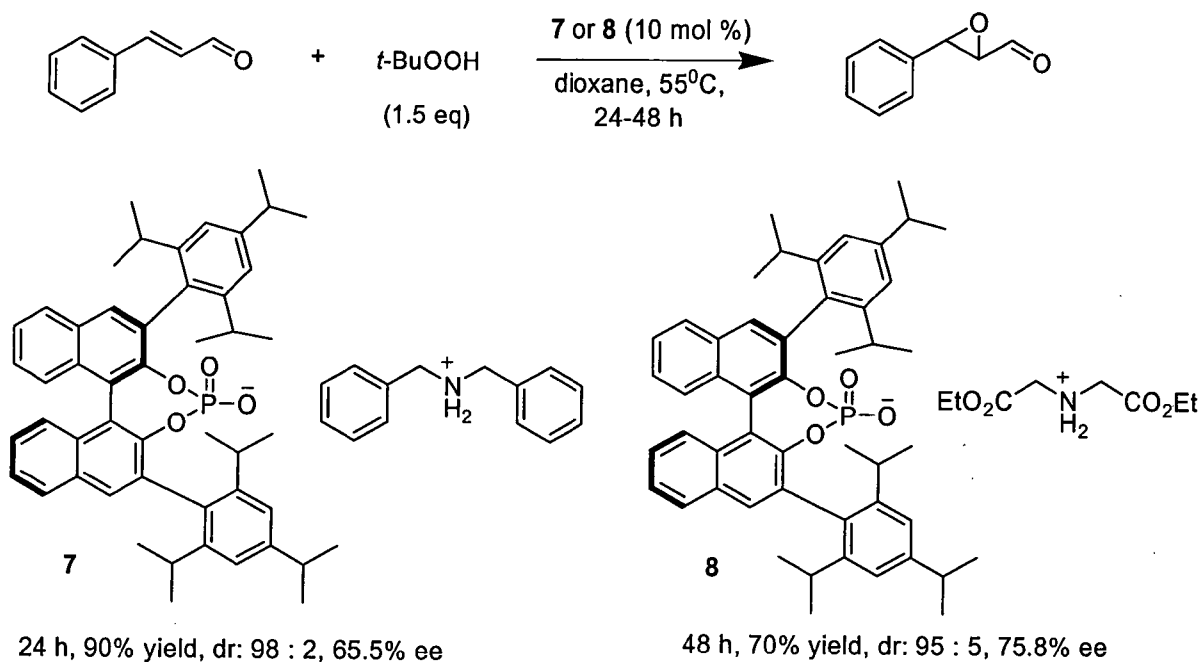
[0022] Die Säure (1 eq) in Diethylether (2ml/mmol) wurde vorgelegt und das jeweilige Amin (1 eq) in einer Portion zugegeben. Nach 2 bis 15 Stunden rühren bei Raumtemperatur wurde das entstandene Salz abfiltriert oder das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgedampft. Die Salze wurden in quantitativen Ausbeuten erhalten.

Asymmetrische Transferhydrierung

[0023] Der Aldehyd (2a-f) (1 eq) und Katalysator (1) (0.2 eq) wurden in THF (aliphatische Substrate) oder 1,4-Dioxan (aromatische Substrate) (10 ml/mmol) vorgelegt und für 2–5 min bei Raumtemperatur (aliphatische Substrate) oder 50°C (aromatische Substrate) gerührt. Im Anschluss wurde Hantzsch Ester (4) zugegeben und für weiter 24 Stunden gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit Wasser (40 ml/mmol) aufgefüllt und mit Diethylether (aliphatische Substrate) oder Methylenechlorid (aromatische Substrate) (3 × 40ml/mmol) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Säulenchromatographie (Pentan/Diethylether oder Hexan/Essigester) ergab die Produkte in der angegebenen Ausbeuten und Enantiomerenüberschüssen.

Asymmetrische Epoxidierung

[0024] Entsprechend Schema 2 können auch Epoxidierungen auf analoge Weise katalysiert werden. So kann man z.B. Zimtaldehyd mit tert-Butylhydroperoxide enantioselektiv in das entsprechende Epoxid umwandeln wenn als Katalysatoren die Salze 7 oder 8 verwendet werden (Schema 8)



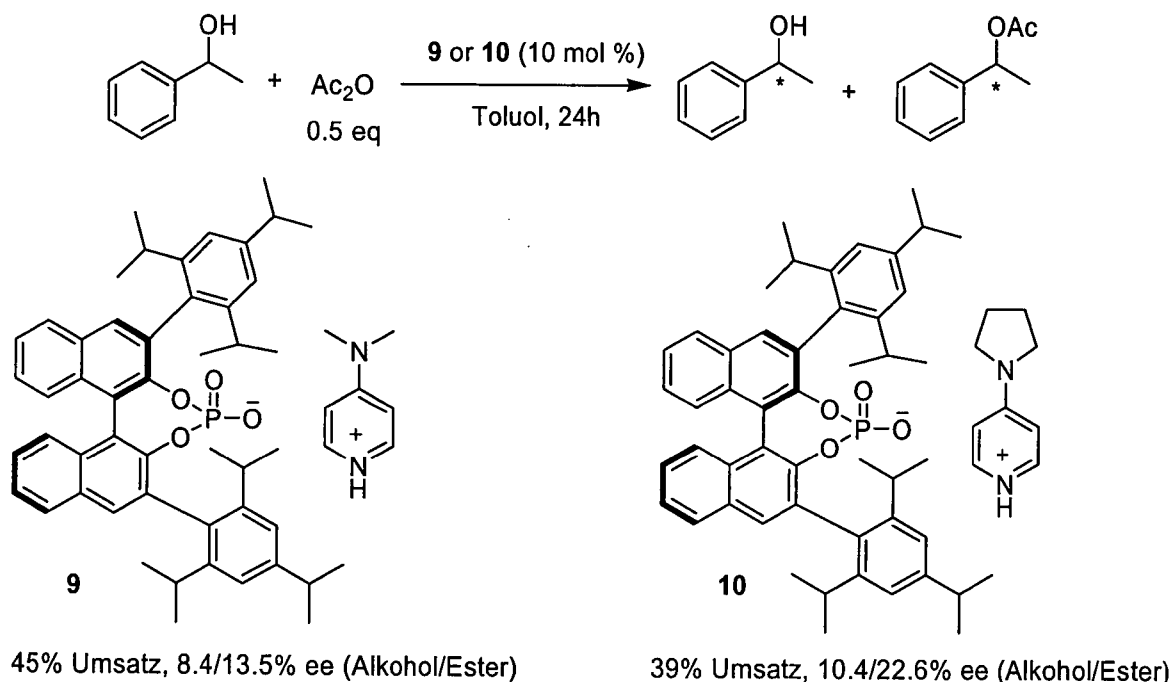
Schema 8. ErfindungsgemäÙe enantioselektive Epoxidierung von Zimtaldehyd

Experimentelle Vorschrift:

[0025] Zimtaldehyd (1 mmol) in Dioxan (4mL) wird mit dem Katalysator (0.1 mmol, 10 mol%) und t-BuOOH (1.5 mmol, 1.5 eq) versetzt und die Reaktionsmischung wird bei 55°C für 1–2d gerührt. Wässrige Aufarbeitung und Säulenchromatographie liefert das reine Epoxid in den angegebenen Ausbeuten und ee's (Schema 8).

Asymmetrische Acyl-Transferreaktion

[0026] Entsprechend Schema 3 kann die neue Katalysestrategie mit chiralen Anionen auch auf Acyltransferreaktionen ausgedehnt werden. Umsetzung von α -phenylethanol mit Acetanhydrid in Gegenwart der Salze 9 und 10 findet mit eindeutig messbarer Enantioselektivität statt (Schema 9).



Schema 8. ErfindungsgemäÙe enantioselektive Veresterung

Experimentelle Vorschrift:

[0027] Die Verwendung von Salz 9 ist exemplarisch. So wird die chirale Phosphorsäure (TRIP, 7.53 mg, 0.01 mmol) und DMAP (1.22 mg, 0.01 mmol) in Toluol (1 mL) für eine Stunde gerührt. Anschließend wird der racemische Alkohol (0.1 mmol) sowie Ac_2O (0.05 mmol, 0.5 eq) hinzu gegeben. Nach angegebenem Umsatz wird das Produkt via hydrolytischer Aufarbeitung isoliert.

Patentansprüche

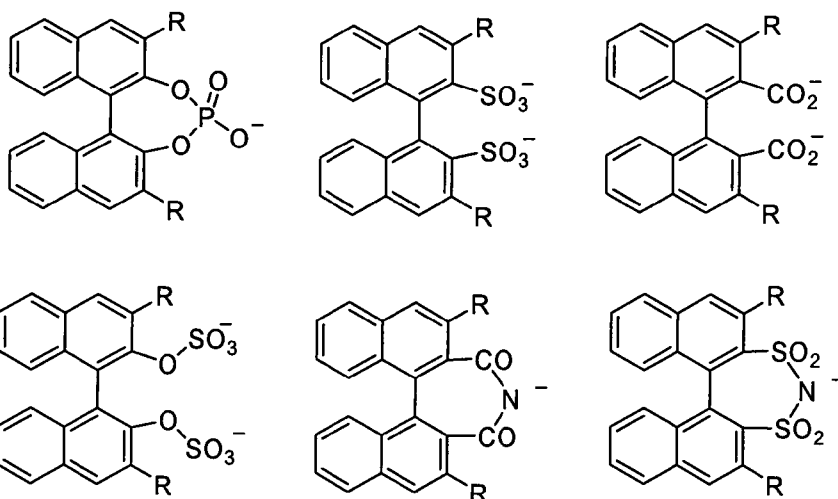
1. Verfahren zur Herstellung von chiralen organischen Verbindungen durch asymmetrische Katalyse, wobei ionische Katalysatoren eingesetzt werden, **dadurch gekennzeichnet**, dass das Katalysatoranion des ionischen Katalysators chiral ist.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Reaktion ausgewählt ist aus Reaktionen die über kationische Zwischenstufen verlaufen, wie über Imniumionen in Diels-Alder-Reaktionen, 1,3-dipolare Cycloadditionen, konjugierten Additionen, Epoxidierungen, Cyclopropanierungen, Transferhydrierungen, Mukaiyama-Michael-Additionen, Knoevenagel-Reaktionen, oder über Acylpyridiniumionen wie in Acyltransferreaktionen.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass das Katalysatoranion ausgewählt ist aus chiralen organischen Phosphaten, Sulfonaten, Sulfaten, Carboxylaten, Imiden, Sulfonylimiden etc.

4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass das Anion sich von Binaph-tol ableitet.

5. Verfahren nach einem der Ansprüch 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass das Anion ausgewählt ist aus



worin

R Wasserstoff, substituiertes oder unsubstituiertes Alkyl oder substituiertes oder unsubstituiertes Aryl bedeutet.

6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass das Kation eine Ammoniumverbindung ist.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen