(19) Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 10 2009 011 055 A1** 2010.09.09

(12) # Offenlegungsschrift

(21) Aktenzeichen: **10 2009 011 055.0**
(22) Anmeldetag: **02.03.2009**
(43) Offenlegungstag: **09.09.2010**

(51) Int Cl.[8]: ***C07C 309/33*** (2006.01)

(71) Anmelder:
Studiengesellschaft Kohle mbH, 45481 Mülheim, DE

(72) Erfinder:
List, Benjamin, 45470 Mülheim, DE; Lay, Frank, 45468 Mülheim, DE; Garcia-Garcia, Pilar, Salamanca, ES

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

JP 2005-1 32 815 A

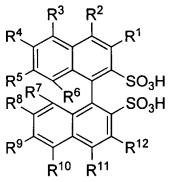
BECHLER,R.,et.al.:Substituted Benzidines and Related Compounds as Reagents in Analytical Chemistry.Part XV.Some New 3:3'-Disubstituted Naphthidines in J.Chem Soc. 1958,S.4454-4458,ISSN:0368-1769 S.4454

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

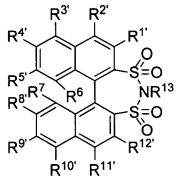
Rechercheantrag gemäß § 43 Abs. 1 Satz 1 PatG ist gestellt.

(54) Bezeichnung: **Chirale Disulfonsäuren und Disulfonimide**

(57) Zusammenfassung: Es werden chirale Disulfonsäuren und Disulfonimide mit den allgemeinen Formeln I und II beansprucht,



(I)



(II)

in denen
R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$, $R^{4'}$, $R^{5'}$, $R^{6'}$, $R^{7'}$, $R^{8'}$, $R^{9'}$, $R^{10'}$, $R^{11'}$ und $R^{12'}$ gleich oder verschieden sein können und unabhängig voneinander H, OH, F, Cl, Br, I, CN, NO_2, NO, SO_2, SO_3H, NH_2, PH_3, COOH, SO_3X, COOY, worin X und Y für Na oder K stehen, eine C_1-C_{20}-Alkyl-, C_2-C_{20}-Alkenyl- oder C_2-C_{20}-Alkinyl-Gruppe, Aryl- Aryl-(C_1-C_6)-alkyl, Hetero(C_1-C_{y6})alkyl-, Heteroaryl, die ggf. substituiert sein können, bedeuten,
R^{13} für H, C_1-C_6-Alkyl-, C_2-C_6-Alkenyl- oder C_2-C_6-Alkinyl-Gruppe, Aryl-, Aryl-(C_1-C_6)-alkyl, Hetero(C_1-C_6)-alkyl-, Heteroaryl oder $SiR^{14}R^{15}R^{16}$ steht, wobei R^{14}, R^{15}, R^{16} für C_1-C_6-Alkyl-, C_2-C_6-Alkenyl- oder C_2-C_6-Alkinyl-, Aryl-, Aryl-(C_1-C_6)-alkyl-, Hetero-(C_1-C_6)-alkyl-, Heteroaryl, die ggf. substituiert sein können, stehen,
sowie deren organische Salze, Metallsalze und Metallkomplexe,
mit der Maßgabe, dass mindestens ein Rest von R^1 bis R^{12} von H verschieden ist.

Beschreibung

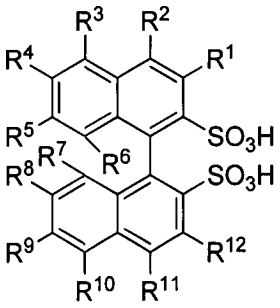
[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft substituierte Disulfonsäuren, unsubstituierte und substituierte Disulfonimide sowie deren Salze und Metallkomplexe und deren Anwendung als Katalysatoren.

[0002] Viele chemische Transformationen werden durch Bronsted-Säuren katalysiert. Gerade in der enantioselektiven Organokatalyse ist diese Möglichkeit der metallfreien, und bei chiralen Bronsted-Säuren auch enantioselektiven Katalyse, ein schnell wachsender Zweig mit zunehmenden Anwendungen. Man unterscheidet in diesem Bereich der Organokatalyse zwischen Wasserstoffbrückenkatalysatoren, wie Thioharnstoffen sowie TADDOL- und BINOL-Derivaten, und stärkeren Bronsted-Säuren wie Phosphorsäurediester und deren Derivate. Die Möglichkeit der Aktivierung durch diese chiralen, organischen Brønsted-Säuren beschränkt sich jedoch auf reaktive Elektrophile, wie z. B. Imine und Nitroolefine, sowie vereinzelt auf Ketone und aktivierte Aldehyde. Die Herstellung sehr starker, chiraler Bronsted-Säuren zur Aktivierung von einfachen Ketonen, Aldehyden und Alkenen sind daher erstrebenswert.

[0003] In J. Am. Chem. Soc. 2006, 128, 9626–9627 führen Yamamoto et. al chirale, substituierte N-Triflylphosphoramide als starke Bronsted-Säuren zur Aktivierung von Ketonen ein. Die Darstellung einer ebenfalls starken, chiralen Bronsted-Säure, der 1,1'-Binaphthalen-2,2'-disulfonsäure, wird bereits durch Barber und Smiles in J. Chem. Soc. 1928, 1141–1149 beschrieben. Armarego und Turner untersuchen in J. Chem. Soc. 1957, 13–22 die optische Aktivität und optische Stabilität dieser Säure. Die japanischen Patente 2005-132815, 2005-132816 und 2005-134365 offenbaren die enantiomerenreine Darstellung dieser Säure, den Einsatz als Reagenz zur Racematspaltung und die Anwendung als NMR-Shift-Reagenz. List et al. verwendeten diese Säure als chiralen Brønsted-Säurekatalysator in Adv. Synth. Catal. 2008, 350, 962–966 und Chem. Asian. J. 2008, 3, 430–437, jedoch ohne Enantioselektivität zu erlangen. Ishihara et al. benutzten die 1,1'-Binaphthalen-2,2'-disulfonsäure in Kombination mit substituierten Pyridinen in J. Am. Chem. Soc. 2008, 130, 16858–16860 als chirale Brønsted-Säure-Basen Organokatalysatoren.

[0004] Der vorliegenden Erfindung lag demgemäß die Aufgabe zugrunde, Disulfonsäuren und Disulfonimide, ein einfaches Verfahren zur ihrer Herstellung zur Verfügung zu stellen.

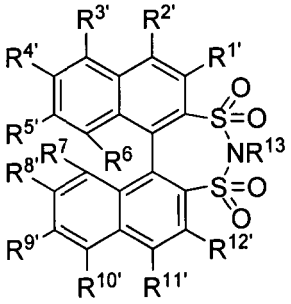
[0005] Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind demgemäß chirale Disulfonsäuren mit der allgemeinen Formel I



(I)

in der
R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11} und R^{12} gleich oder verschieden sein können und unabhängig voneinander H, OH, F, Cl, Br, I, CN, NO_2, NO, SO_2, SO_3H, NH_2, PH_3, COOH, SO_3X, COOY, worin X und Y für Na oder K steht, eine C_1-C_{20}-Alkyl-, C_2-C_{20}-Alkenyl- oder C_2-C_{20}-Alkinyl-, Aryl-, Aryl-(C_1-C_6)-alkyl, Hetero(C_1-C_{y6})-alkyl-, Heteroaryl-Gruppe, die ggf. substituiert sein können, bedeuten,
sowie deren organische Salze, Metallsalze und Metallkomplexe,
mit der Maßgabe, dass mindestens ein Rest von R^1 bis R^{12} von H verschieden ist.

[0006] Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind chirale Disulfonimide mit der allgemeinen Formel II



(II)

in der
$R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$, $R^{4'}$, $R^{5'}$, $R^{6'}$, $R^{7'}$, $R^{8'}$, $R^{9'}$, $R^{10'}$, $R^{11'}$ und $R^{12'}$ gleich oder verschieden sein können und unabhängig voneinander H, OH, F, Cl, Br, I, CN, NO_2, NO, SO_2, SO_3H, NH_2, PH_3, COOH, SO_3X, COOY, worin X und Y für Na oder K steht, eine C_1-C_{20}-Alkyl-, C_2-C_{20}-Alkenyl- oder C_2-C_{20}-Alkinyl-, Gruppe Aryl-, Aryl-(C_1-C_6)-alkyl, Hetero(C_1-C_{y6})-alkyl-, Heteroaryl, die ggf. substituiert sein können, bedeuten,
R^{13} H, C_1-C_6-Alkyl-, C_2-C_6-Alkenyl- oder C_2-C_6-Alkinyl-, Gruppe Aryl-, Aryl-(C_1-C_6)-alkyl, Hetero(C_1-C_6)-alkyl-, Heteroaryl, oder $SiR^{14}R^{15}R^{16}$, Br, Cl, I, F steht, wobei R^{14}, R^{15}, R^{16} für C_1-C_6-Alkyl-, C_2-C_6-Alkenyl- oder C_2-C_6-Alkinyl-, Aryl-, Aryl-(C_1-C_6)-alkyl, Hetero-(C_1-C_6)-alkyl-, Heteroaryl, die ggf. substituiert sein können, steht,
sowie deren organische Salze, Metallsalze und Metallkomplexe.

[0007] Es wurde festgestellt, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen sich gut als Katalysatoren für die enantioselektive Synthese eignen. Hierbei fungieren sie als chirale Brønsted-Säuren oder deren konjugierte Base als chirale Anionen in enantioselektiven Gegenanion vermittelten Katalysen. Gleichermaßen ist das cyclische Disulfonimid der 1,1'-Binaphthalen-2,2'-disulfonsäure, dessen substituierte Derivate und die substituierten Derivate der 1,1'-Binaphthalen-2,2'-disulfonsäure als starke Bronsted-Säure einzustufen. Die konjugierten Basen der Disulfonsäuren und Disulfonimide eignen sich ebenfalls als chirale Anionen in enantioselektiven Gegenanion vermittelter Katalyse.

[0008] Die nachfolgenden Definitionen für die einzelnen Reste R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11} und R^{12} gelten gleichermaßen für die Reste $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$, $R^{4'}$, $R^{5'}$, $R^{6'}$, $R^{7'}$, $R^{8'}$, $R^{9'}$, $R^{10'}$ $R^{11'}$ und $R^{12'}$.

[0009] C_1-C_{20}-Alkyl kann unverzweigt (linear) oder verzweigt sein und hat 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 oder 20 Kohlenstoffatome. Alkyl ist vorzugsweise C_1-C_6-Alkyl, insbesondere Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sec-Butyl oder tert.-Butyl, ebenso Pentyl, 1-, 2- oder 3-Methylpropyl, 1,1-, 1,2- oder 2,2 Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, Hexyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Methylpentyl, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- oder 3,3-Dimethylbutyl, 1- oder 2-Ethylbutyl, 1-Ethyl-1-methylpropyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl, 1,1,2- oder 1,2,2-Trimethylpropyl. Bevorzugte substituierte Alkylreste sind Trifluormethyl, Pentafluroethyl und 1,1,1-Trifluorethyl.

[0010] Cycloalkyl ist vorzugsweise Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl. Alkylen bedeutet vorzugsweise Methylen, Ethylen, Propylen, Butylen, Pentylen oder Hexylen, aber auch verzweigtes Alkylen.

[0011] Alkylen ist bevorzugt Vinyl.

[0012] Alkinyl ist bevorzugt C≡CH.

[0013] Halogen ist F, Cl, Br oder I.

[0014] Alkoxy ist vorzugsweise Methoxy, Ethoxy, Propoxy oder Butoxy.

[0015] C_3-C_8-Heterocycloalkyl mit einem oder mehreren Heteroatomen ausgewählt aus N, O und S ist vorzugsweise 2,3-Dihydro-2-, -3-, -4- oder -5-furyl, 2,5-Dihydro-2-, -3-, -4- oder -5-furyl, Tetrahydro-2- oder -3-furyl, 1,3-Dioxolan-4-yl, Tetrahydro-2- oder -3-thienyl, 2,3-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrrolyl, 2,5-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrrolyl, 1-, 2- oder 3-pyrrolidinyl, Tetrahydro-1-, -2- oder -4-imidazolyl, 2,3-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrazolyl, Tetrahydro-1-, -3- oder -4-pyrazolyl, 1,4-Dihydro-1-, -2-, -3- oder -4-pyridyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- oder -6-pyridyl, 1-, 2-, 3- oder 4-piperidinyl, 2-, 3- oder 4-morpholinyl, Tetrahydro-2-, -3- oder -4-pyranyl, 1,4-Dioxanyl, 1,3-Dioxan-2-, -4- oder -5-yl, hexahydro-1-, -3- oder -4-pyridazinyl, Hexahydro-1-, -2-, -4- oder -5-pyrimidinyl, 1-, 2- oder 3-piperazinyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- oder -8-chinolyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- oder -8-isochinolyl, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- oder

8-3,4-Dihydro-2H-benzo-1,4-oxazinyl.

[0016] Gegebenenfalls substituiert bedeutet unsubstituiert oder mono-, di-, tri-, tetra- oder pentasubstituiert.

[0017] Aryl ist vorzugsweise Phenyl, Naphthyl oder Diphenyl.

[0018] Arylalkyl ist vorzugsweise Benzyl.

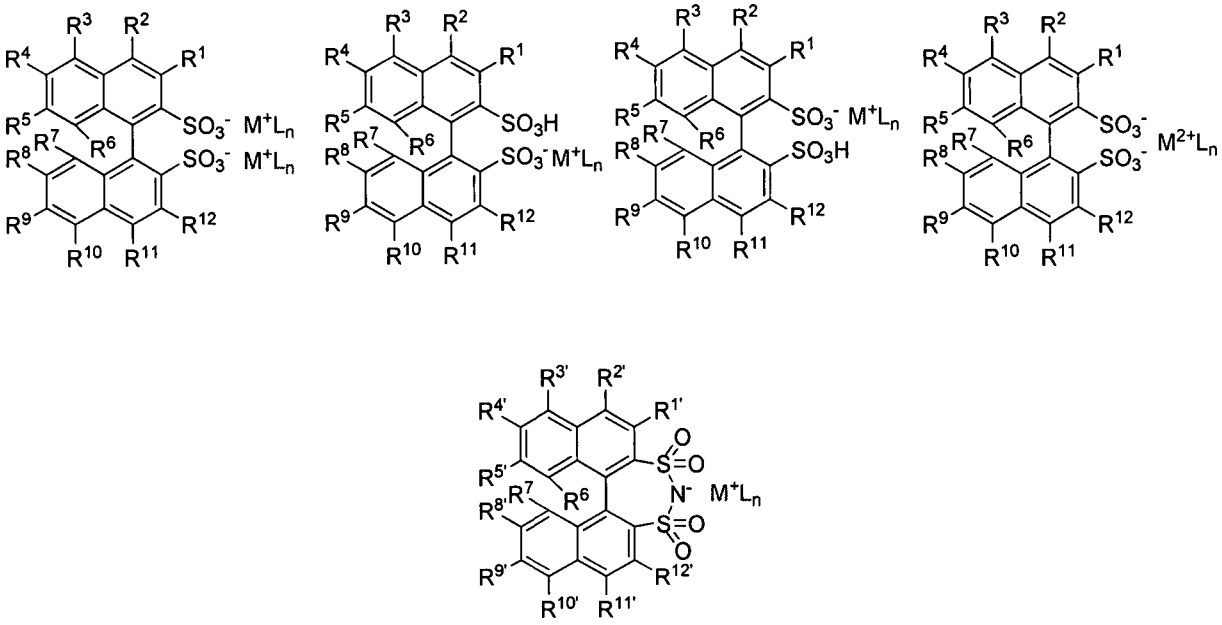
[0019] Heteroaryl mit einem oder mehreren Heteroatomen ausgewählt aus N, O und S ist vorzugsweise 2- oder 3-Furyl, 2- oder 3-Thienyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Imidazolyl, 1-, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl, 2-, 4- oder 5-Oxazolyl, 3-, 4- oder 5-Isoxazolyl, 2-, 4- oder 5-Thiazolyl, 3-, 4- oder 5-Isothiazolyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2-, 4-, 5- oder 6-Pyrimidinyl, außerdem bevorzugt 1,2,3-Triazol-1-, -4- oder -5-yl, 1,2,4-Triazol-1-, -3- oder -5-yl, 1- oder 5-Tetrazolyl, 1,2,3-Oxadiazol-4- oder -5-yl, 1,2,4-Oxadiazol-3- oder -5-yl, 1,3,4-Thiadiazol-2- oder -5-yl, 1,2,4-Thiadiazol-3- oder -5-yl, 1,2,3-Thiadiazol-4- oder -5-yl, 3- oder 4-Pyridazinyl, Pyrazinyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Indolyl, 4- oder 5-Isoindolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Benzimidazolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzopyrazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzoxazolyl, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisoxazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzothiazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisothiazolyl, 4-, 5-, 6- oder 7-Benz-2,1,3-oxadiazolyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Isochinolyl, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Cinnolinyl, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinazolinyl, 5- oder 6-Chinoxalinyl, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- oder 8-2H-Benzo-1,4-oxazinyl, außerdem bevorzugt 1,3-Benzodioxol-5-yl, 1,4-Benzodioxan-6-yl, 2,1,3-Benzothiadiazol-4- oder -5-yl oder 2,1,3-Benzoxadiazol-5-yl.

[0020] In einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist mindestens einer von R^1 oder R^{12} bzw. $R^{1'}$ oder $R^{12'}$ nicht Wasserstoff und ist ausgewählt aus Phenyl-, 2,4,6-Triisopropyl-phenyl, Mesityl, 9-Phenanthryl, 9-Anthracenyl, 1-Naphtyl, 2-Naphtyl, 4-Biphenyl, 3,5-(Trifluoromethyl)-phenyl, 2,6-Dimethyl-phenyl, tert-Butyl, tris-Mesityl-silyl, tris-Phenyl-silyl, 4-Nitrophenyl und 2,6-Methyl-4-butyl-Phenyl, Trifluormethyl, 3,4,5-Trifluorphenyl und/oder Pentafluorphenyl. Die anderen Reste sind vorzugsweise Wasserstoff.

[0021] In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist mindestens einer der Reste R^4 und R^9 bzw. $R^{4'}$ und $R^{9'}$ ausgewählt aus NO_2 oder I.

[0022] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in an sich bekannter Weise nach dem Fachmann gut bekannten Verfahrensschritten in organische Salze, Metallsalze bzw. Metallkomplexe überführt werden. In einer möglichen Ausführungsform werden die Säuren oder Imide mit einem entsprechenden Metallsalz um, beispielsweise mit dem Carbonat des entsprechenden Metalles um.

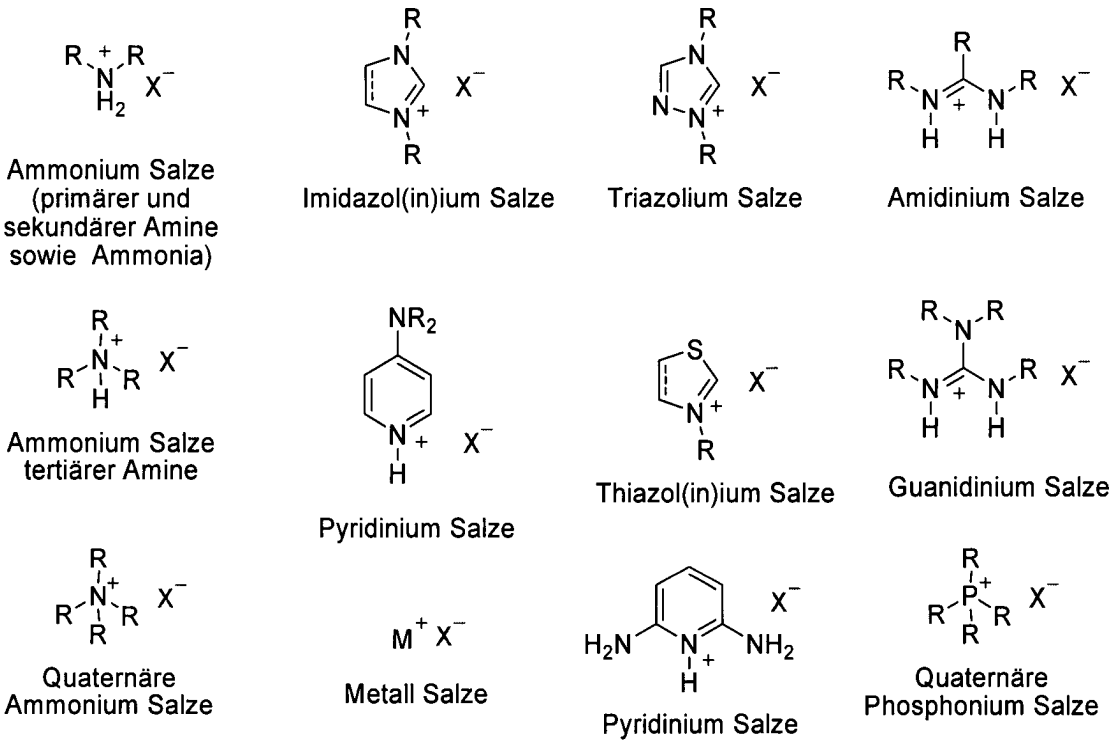
[0023] Beispiele für organische Salze, Metallsalze bzw. Metallkomplexe sind im nachfolgenden Schema dargestellt:



Schema 1: Allgemeine Beispiele für Metallsalze bzw. Metallkomplexe der Disulfonsäuren I und Disulfonimide II.

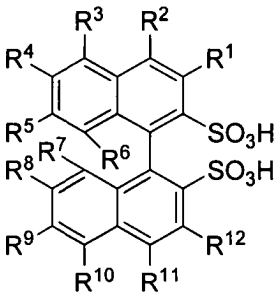
[0024] Im Schema 1 können beliebige Metalle oder organische Kationen wie z. B. tertiäre Ammoniumionen für M stehen. L bezeichnet beliebige organische oder anorganische Liganden in der Anzahl n = 0–10. Auch wenn die Verbindungen im Schema 1 als Salze dargestellt sind, ist die genaue Struktur mit Metallen nicht bekannt, sie können auch die Struktur von Metallkomplexen aufweisen. Es wird daher im Rahmen der vorliegenden Erfindung die Formulierung Metallsalze oder Metallkomplexe verwendet.

[0025] Beispiele sind im nachfolgenden Schema 2 dargestellt:



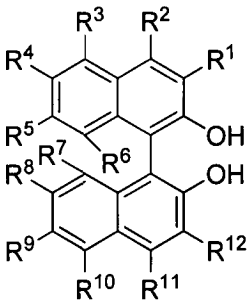
Schema 2: Beispiele für mögliche Kationen

[0026] Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von substituierten Disulfonsäuren mit der allgemeinen Formel I



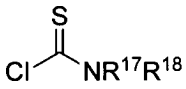
(I)

in der
R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12} und R^{13} wie oben definiert sind, worin
(A) ein Binolderivat mit der allgemeinen Formel III



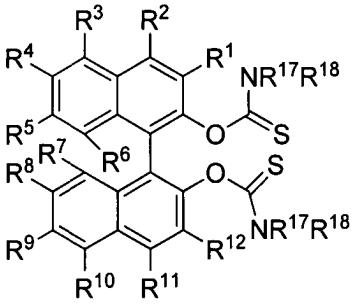
(III)

mit einem Thiocarbamoylchlorid der allgemeinen Formel IV



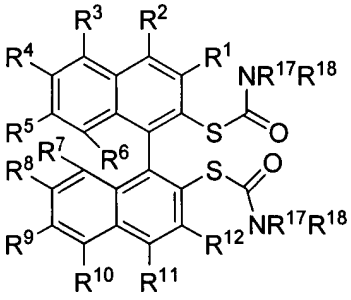
(IV)

in der R^{17} und R^{18} gleich oder verschieden sein können und für eine C_1-C_6-Alkylgruppe stehen,
unter Bildung eines O-Arylthiocarbamat mit der allgemeinen Formel V



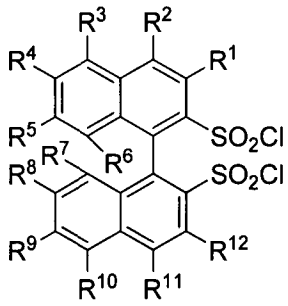
(V)

umgesetzt wird,
(B) das O-Arylthiocarbamat mit der Formel V in das entsprechende S-Arylthiocarbamat mit der Formel VI



(VI)

umgewandelt wird, und
(C) das O-Arylthiocarbamat in Gegenwart eines Oxidationsmittels in die Verbindung mit der Formel I umgewandelt wird.
Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von Disulfonsäureimiden, in welchem in einem Verfahrensschritt (D) die Sulfonsäuren mit der Formel VI in an sich bekannter Weise in das Säurechlorid mit der Formel VII



(VII)

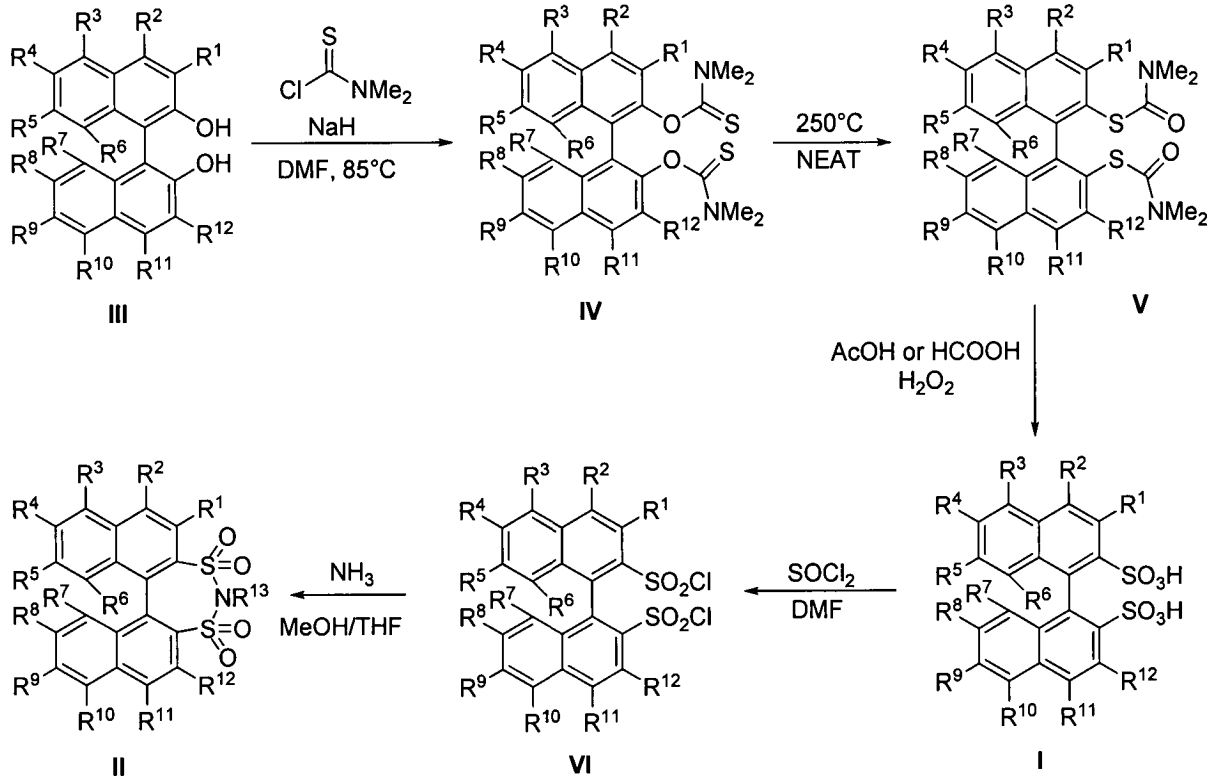
überführt und in einem nachfolgenden Verfahrensschritt
(E) anschließend mit Ammoniak oder einem primären Amin in das entsprechende Imid mit der Formel II umgewandelt werden.

[0027] Die einzelnen Reaktionsschritte des erfindungsgemäßen Verfahrens stellen aus dem Stand der Technik bekannte Verfahren dar. Im Verfahrensschritt A wird die Dihydroxyverbindung mit der Formel III mit einem Thiocarbamoylchlorid der Formel IV in Gegenwart eines Hydrids in einem Lösungsmittel bei erhöhter Temperatur durchgeführt umgesetzt. Als Lösungsmittel kommt jedes organische Lösungsmittel in Betracht, dass die Reaktion nicht nachteilig beeinflusst.

[0028] Der Reaktionsschritt B erfolgt vorzugsweise in einem geeigneten Lösungsmittel oder lösungsmittelfrei durch Erhitzen des in Schritt A erhaltenen O-Arylthiocarbamates durchgeführt werden. Das erhaltene S-Arylthiocarbamat mit der Formel V wird im nächsten Verfahrensschritt C in die erfindungsgemäße Sulfonsäure mit der Formel I umgewandelt. Dieser Verfahrensschritt erfolgt vorzugsweise in Gegenwart eines Oxidationsmittels wie H_2O_2 und einer Säure und/oder einer organischen Persäure.

[0029] Die Umwandlung der Sulfonsäure mit der Formel I in das Säureimid mit der Formel II kann in an sich bekannter Weise nach dem Fachmann gut bekannten Verfahrensschritten erfolgen.

[0030] Ein Beispiel für eine allgemeine Syntheseroute ist Schema 3 zu entnehmen. Ausgangssubstanzen sind entsprechende substituierte bzw. unsubstituierte BINOLE III, diese werden mit Dimethylthiocarbamoylchlorid in das entsprechende O-Arylthiocarbamat IV umgewandelt. Durch eine Newman-Kwart Umlagerung erhält man das S-Arylthiocarbamat V, welches unter oxidativen Bedingungen zur Disulfonsäure I umgesetzt wird. Umwandlung dieser Säure in entsprechendes Dichlorid VI und Ringschluß mit Ammoniak ergeben das Disulfonimid II. Eine allgemeine Beschreibung zur Darstellung der Disulfonsäuren und Disulfonimiden ist im Experimentellen Teil gegeben.



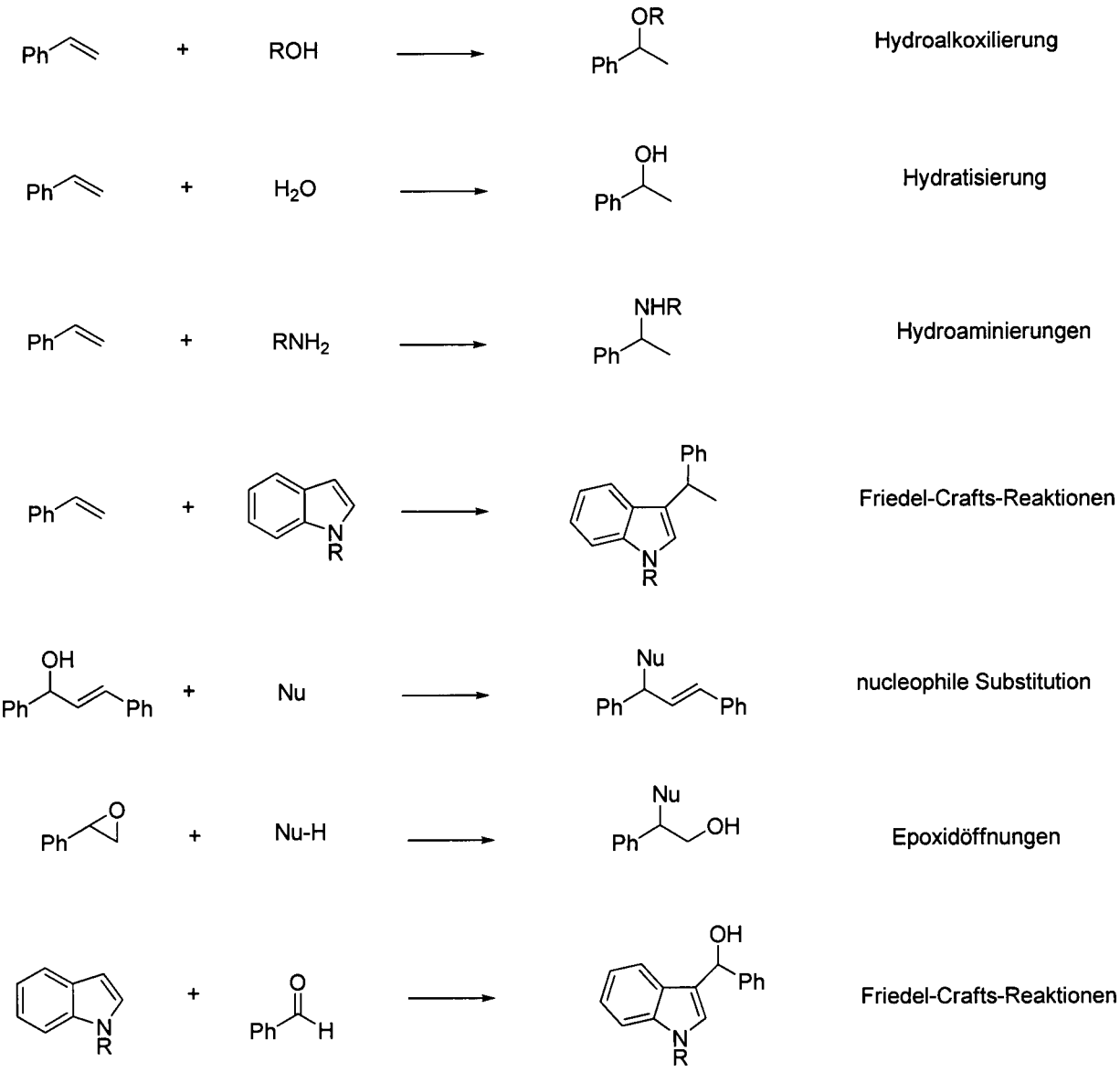
Schema 3. Erfindungsgemäße Syntheseroute zu den Disulfonsäuren I und den Disulfonimiden II.

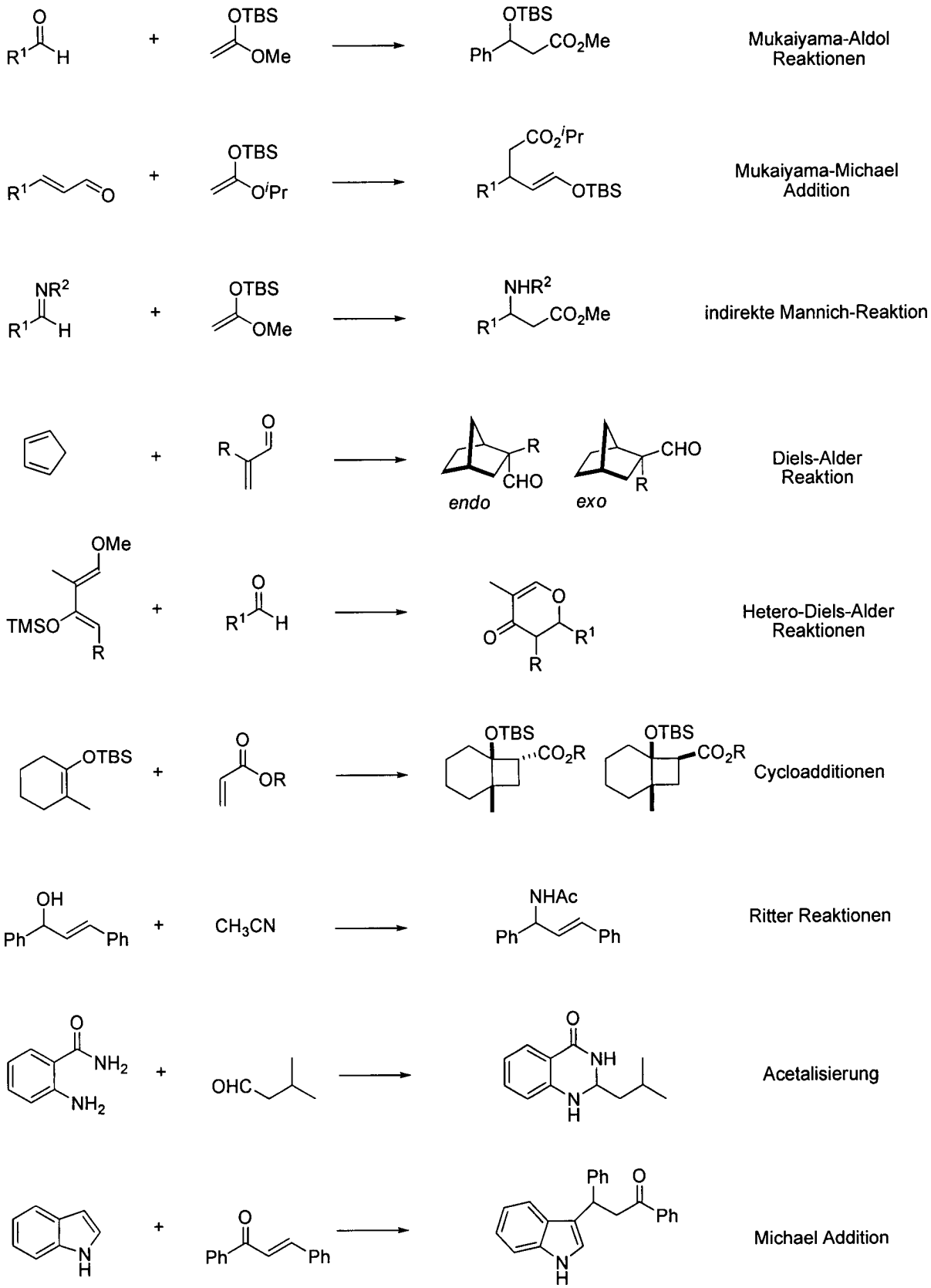
Anwendungen als Katalysatoren

[0031] Die erfindungsgemäßen Disulfonsäuren I und Disulfonimde II sowie deren organischen Salze, Metallsalze und Metallkomplexe eignen sich besonders als starke, chirale Brønsted-Säure-Katalysatoren bzw. chirale Lewis-Säure-Katalysatoren für eine Vielzahl von Reaktionen, insbesondere zur Aktivierung von Ketonen, Aldehyden und Alkenen. Eine besonders gute katalytische Aktivität zeigen Verbindungen in denen R^{13} für H, F, Cl, Br, I oder $SiR^{14}R^{15}R^{16}$, steht, wobei R^{14}, R^{15}, R^{16} für C_1-C_6-Alkyl-, C_2-C_6-Alkenyl- oder C_2-C_6-Alkinyl ist. Besonders bevorzugt steht R^{13} für $SiR^{14}R^{15}R^{16}$ oder J.

[0032] Zu den Reaktionen, in denen die erfindungsgemäßen Verbindungen als Katalysatoren eingesetzt werden können, zählen Reaktionen wie Aldol-Reaktionen, Mukaiyama-Aldol-Reaktionen, Mukaiyama-Michael-Reaktionen, Michael-Additionen, Mannich-Reaktionen, Veresterungen, Veretherungen, Pinakol-Umlagerungen, Acetalisierungen und verwandte Reaktionen, Cycloadditionen, Hydroaminierungen, Hydroalkoxilierung, Hydratisierungen, Olefinaktivierungen im Allgemeinen, Friedel-Crafts-Reaktionen, Epoxidöffnungen, Ritter-Reaktionen, nucleophile Substitutionen von Alkoholen, asymmetrische Ringöffnungen, transfer Hydrierungen, Alkin-Additionen, Allylierungen, Epoxidierungen, Olefin-Metathese, Isomerisierungen, Iminiumkatalyse und Enaminkatalyse.

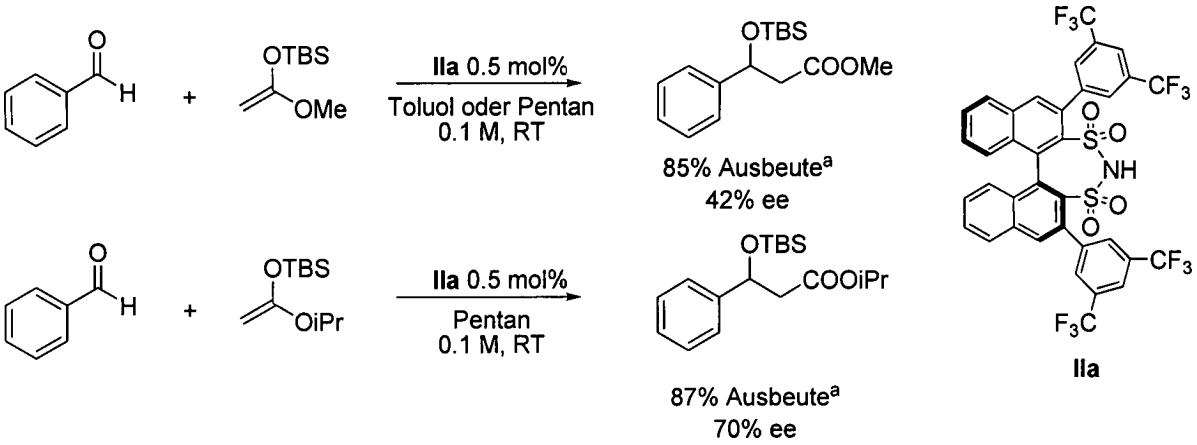
[0033] Eine Auswahl dieser Reaktionen sind in Schema 4 dargestellt.


Ph
+
ROH
OR
Ph
Hydroalkoxilierung
Ph
+
H_2O
OH
Ph
Hydratisierung
Ph
+
RNH_2
NHR
Ph
Hydroaminierungen
Ph
+
N
R
Ph
N
R
Friedel-Crafts-Reaktionen
OH
Ph
Ph
+
Nu
Nu
Ph
Ph
nucleophile Substitution
O
Ph
+
Nu-H
Nu
Ph
OH
Epoxidöffnungen
N
R
+
O
Ph
H
OH
Ph
N
R
Friedel-Crafts-Reaktionen



Schema 4: Auswahl möglicher Reaktionen.

[0034] Exemplarisch sind erste Ergebnisse, die in der Mukaiyama-Aldol-Reaktion mit Disulfonimid IIa erlangt wurden, die in Schema 5 dargestellt sind.



[a]NMR-Ausbeute bezogen auf 0,05 mmol Ph_3PH als internem Standard

Schema 5. Auswahl von Ergebnissen, die mit Disulfonimid IIa erlangt wurden.

[0035] Weitere Anwendungsgebiete der erfindungsgemäßen Verbindungen sind

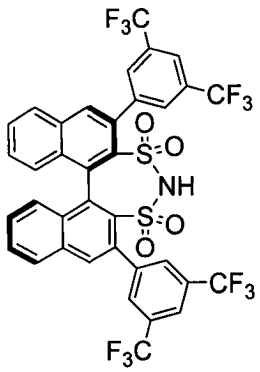
a) als Liganden für Metallkomplexe; exemplarisch sei der Austausch der beiden Chlorid-Liganden durch die Disulfonsäuren der allgemeinen Formel I in den bekannten Grubbs-Katalysatoren und Hovey-da-Grubbs-Katalysatoren erwähnt.

b) in deprotonierter Form eignen sich die Disulfonsäuren und Disulfonimde mit den allgemeinen Formeln I und II auch als chirales Anion in der asymmetrischen Synthese. –)

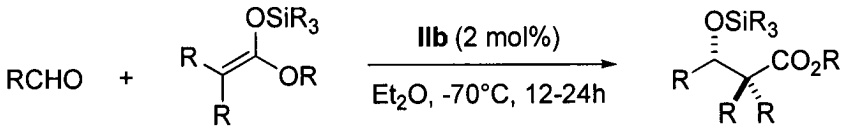
[0036] Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der Verbindungen mit den Formel I und II als NMR-Shift-Reagenzien und als Reagenzien zur Racematspaltung.

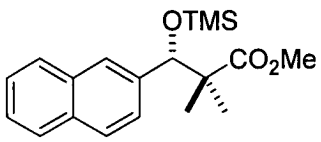
Experimenteller Teil

[0037]

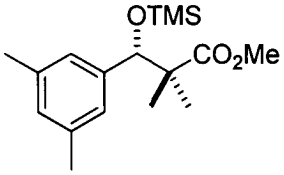


IIb

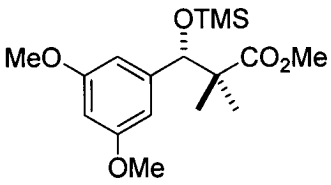




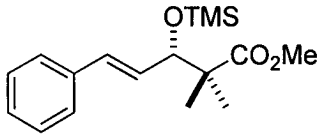
98%, 97:3 er[a]



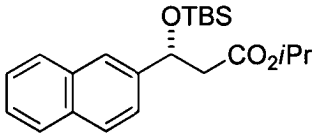
>99%, 96:4 er



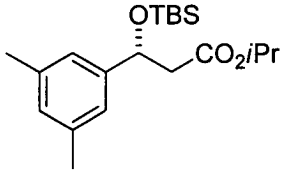
>99%, 96:4 er



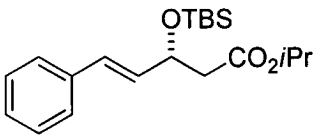
78%, 95:5 er



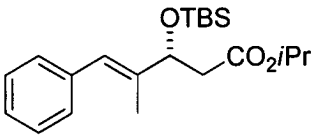
>99%, 95:5 er[a]



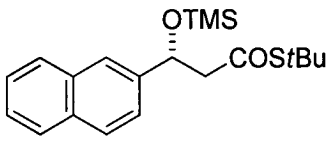
>99%, 92:8 er
60%, 91:9 er (0.1 mol% von **IIb**)[a]
47%, 92:8 er (0.05 mol% von **IIb**)[a]



76%, 93:7 er[a]
95%, 93:7 er (0.1 mol% of **IIb**)



>99%, 93:7 er



85%, 93:7 er[a]

[a] bei -78°C durchgeführt

Schema 5: Auswahl von Ergebnissen, die mit Disulfonimid IIb erlangt wurden.

Allgemeines Verfahren zur Darstellung der Disulfonsauren

a) Darstellung der O-Arylthiocarbamate IV

[0038] Das entsprechende Diol (1 eq) wird in DMF (0.2 M) bei 0°C oder Raumtemperatur vorgelegt. Man gibt 60%iges NaH in Öl (4 eq) zügig, aber portionsweise zu. Nach 5 min rühren bei Raumtemperatur wird N,N-Dimethylcarbamoylchlorid in DMF (6 mmol/ml) via Spritze zugegeben. Anschließend wird für 12–18 h auf 85°C erhitzt. Nach Abkühlen versetzt man die Lösung mit 2%iger KOH. Der entstehende Niederschlag wird abgesaugt, mit 2%iger KOH nachgewaschen, in Dichlormethan gelöst und mit Wasser gewaschen. Die organische

Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet und eingeengt. Säulenchromatographie (SiO_4, Ethylacetat/Hexan) liefert das gewünschte O-Arylthiocarbamat.

b) Darstellung der S-Arylthiocarbamate V

[0039] Das O-Arylthiocarbamat wird unter Argon für 80–90 min auf 250°C erhitzt. Reinigung durch Säulenchromatographie (SiO_4, Ethylacetat/Hexan) liefert das gewünschte S-Arylthiocarbamat.

c) Darstellung der Disulfonsäuren I

[0040] Essigsäure oder Ameisensäure (10faches Volumen von 30%iger H_2O_2) wird bei 0°C oder Raumtemperatur vorgelegt und 30%ige H_2O_2 (30 eq) tropfenweise zugegeben. Nach 1 h rühren bei RT wird das S-Arylthiocarbamat, gelöst in Essigsäure, THF oder Dichlormethan (5faches Volumen von 30%iger H_2O_2), zugegeben. Nach rühren bei Raumtemperatur für 1–72 h wird die Lösung eingeengt bzw. man filtriert die Lösung über Kieselgel und eingt danach ein. Säulenchromatographie (SiO_4, Dichlormethan/Methanol) liefert das Salz der gewünschten Säure. Dieses wird durch waschen mit 2–6 M HCl oder mittels Ionenaustauschchromatographie in die gewünschte Säure umgewandelt.

Allgemeines Verfahren zur Darstellung der Disulfonimide

a) Darstellung der Disulfonsäurechloride VI

[0041] Die entsprechende Disulfonsäure wird in Thionylchiorid unter Argon vorgelegt. Nach Zugabe einer katalytischen Menge DMF wird für 1–4 h zum Rückfluß erhitzt. Man entfernt das Thionylchiorid unter Vakuum und reinigt durch digerieren mit Diethylether oder durch Säulenchromatographie (SiO_4, Hexan/Ethylacetat).

b) Darstellung der Disulfonimide II

[0042] Das entsprechende Disulfonsäurechlorid wird in THF gelöst. Man gibt Ammoniak (5–30eq) in Methanol portionsweise bzw. via Spritzenpumpe bei –10°C bis zu 60°C zu und rührt für 6–120 h bei dieser Temperatur. Nach entfernen des Lösungsmittels erhält man das Salz des Disulfonimides durch Reinigung mittels Säulenchromatographie (SiO_4, Hexan/Ethylacetat). Dieses wird durch waschen mit 2–6 M HCl oder mittels Ionenaustauschchromatographie in das gewünschte Disulfonimid umgewandelt.

Exemplarische Vorschrift zur Mukaiyama-Aldol-Reaktion bei Raumtemperatur

[0043] Disulfonimid IIa (0.41 mg, 0.5 mol%) und Benzaldehyd (10 µ1, 0.1 mmol) werden in 0.5 ml Toluol oder Pentan bei Raumtemperatur vorgelegt. Man tropft tert-Butyl(1-methoxyvinyloxy)dimethylsilan bzw. tert-Butyl(1-isopropoxyvinyloxy)dimethylsilan (0.11 mmol) zu und rührt für 1–2 h bei Raumtemperatur. Danach wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und 0.05 mmol Ph_3PH als interner Standard für eine NMR-Messung zur Ausbeutebestimmung hinzugegeben. Man löst in ca. 1 ml $CDCl_3$, und entnimmt 0,5–0,75 ml für eine NMR-Messung. Die restliche Lösung wird zur präparativen Dünnschichtchromatographie verwendet. Mit dem isolierten Produkt aus dieser Dünnschichtchromatographie wird der Enantiomerenüberschuß mittels chiraler GC- oder chiraler HPLC-Messung bestimmt.

ZITATE ENTHALTEN IN DER BESCHREIBUNG

Diese Liste der vom Anmelder aufgeführten Dokumente wurde automatisiert erzeugt und ist ausschließlich zur besseren Information des Lesers aufgenommen. Die Liste ist nicht Bestandteil der deutschen Patent- bzw. Gebrauchsmusteranmeldung. Das DPMA übernimmt keinerlei Haftung für etwaige Fehler oder Auslassungen.

Zitierte Patentliteratur

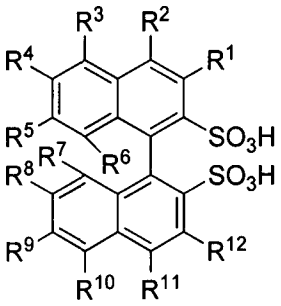
- JP 2005-132815 **[0003]**
- JP 2005-132816 **[0003]**
- JP 2005-134365 **[0003]**

Zitierte Nicht-Patentliteratur

- J. Am. Chem. Soc. 2006, 128, 9626–9627 **[0003]**
- Yamamoto et. al **[0003]**
- Barber und Smiles in J. Chem. Soc. 1928, 1141–1149 **[0003]**
- Armarego und Turner untersuchen in J. Chem. Soc. 1957, 13–22 **[0003]**
- Adv. Synth. Catal. 2008, 350, 962–966 **[0003]**
- Chem. Asian. J. 2008, 3, 430–437 **[0003]**
- Ishihara et al. **[0003]**
- J. Am. Chem. Soc. 2008, 130, 16858–16860 **[0003]**

Patentansprüche

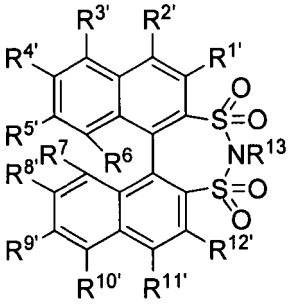
1. Chirale Disulfonsäuren mit der allgemeinen Formel I



(I)

in der
R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11} und R^{12} gleich oder verschieden sein können und unabhängig voneinander H, OH, F, Cl, Br, I, CN, NO_2, NO, SO_2, SO_3H, NH_2, PH_3, COOH, SO_3X, COOY, worin X und Y für Na oder K steht, eine C_1-C_{20}-Alkyl-, C_2-C_{20}-Alkenyl- oder C_2-C_{20}-Alkinyl-, Gruppe Aryl-, Aryl-(C_1-C_6)-alkyl, Hetero(C_1-C_{y6})-alkyl-, Heteroaryl, die ggf. substituiert sein können, bedeuten,
sowie deren organische Salze, Metallsalze und Metallkomplexe, mit der Maßgabe, dass mindestens ein Rest von R^1 bis R^{12} von H verschieden ist.

2. Chirale Disulfonimide mit der allgemeinen Formel II



(II)

in der
$R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$, $R^{4'}$, $R^{5'}$, $R^{6'}$, $R^{7'}$, $R^{8'}$, $R^{9'}$, $R^{10'}$, $R^{11'}$ und $R^{12'}$ gleich oder verschieden sein können und unabhängig voneinander H, OH, F, Cl, Br, I, CN, NO_2, NO, SO_2, SO_3H, NH_2, PH_3, COOH, SO_3X, COOY, worin X und Y für Na oder K steht, eine C_1-C_{20}-Alkyl-, C_2-C_{20}-Alkenyl- oder C_2-C_{20}-Alkinyl-, Aryl-, Aryl-(C_1-C_6)-alkyl, Hetero(C_1-C_{y6})-alkyl-, Heteroaryl-Gruppe, die ggf. substituiert sein können, bedeuten,
R^{13} H, C_1-C_6-Alkyl-, C_2-C_6-Alkenyl- oder C_2-C_6-Alkinyl-, Gruppe Aryl-, Aryl-(C_1-C_6)-alkyl, Hetero(C_1-C_6)-alkyl-, Heteroaryl oder $SiR^{14}R^{15}R^{16}$ steht, wobei R^{14}, R^{15}, R^{16} für C_1-C_6-Alkyl-, C_2-C_6-Alkenyl- oder C_2-C_6-Alkinyl-, Aryl-, Aryl-(C_1-C_6)-alkyl, Hetero-(C_1-C_6)-alkyl-, Heteroaryl, die ggf. substituiert sein können, steht,
sowie deren organische Salze, Metallsalze und Metallkomplexe.

3. Chirale Disulfonsäuren nach Anspruch 1 oder Disulfonimide Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass mindestens einer von R^1 oder R^{12} bzw. $R^{1'}$ oder $R^{12'}$ nicht Wasserstoff ist und ausgewählt ist aus Phenyl-, 2,4,6-Triisopropyl-phenyl, Mesityl, 9-Phenanthryl, 9-Anthracenyl, 1-Naphtyl, 2-Naphtyl, 4-Biphenyl, 3,5-(Trifluoromethyl)-phenyl, 2,6-Dimethyl-phenyl, tert-Butyl, tris-Mesityl-silyl, tris-Phenyl-silyl, 4-Nitrophenyl und 2,6-Methyl-4-butyl-phenyl, Trifluormethyl, 2,6-Trifluorphenyl, 3,4,5-Trifluorphenyl und/oder Pentafluorphenyl.

4. Chirale Disulfonsäuren oder Disulfonimide nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass mindestens einer der Reste R^4 und R^9 bzw. $R^{4'}$ und $R^{9'}$ ausgewählt aus NO_2 oder I.

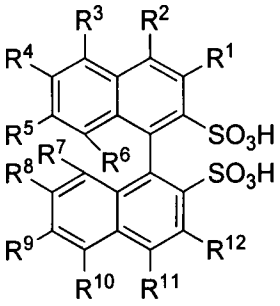
5. Chirale Disulfonsäuren oder Disulfonimide nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass mindestens einer von R^1 oder R^{12} bzw. $R^{1'}$ oder $R^{12'}$ nicht Wasserstoff ist und ausgewählt ist aus Phenyl-, 2,4,6-Triisopropyl-phenyl, Mesityl, 9-Phenanthryl, 9-Anthracenyl, 1-Naphtyl, 2-Naphtyl, 4-Biphenyl, 3,5-(Trifluoromethyl)-phenyl, 2,6-Dimethyl-phenyl, tert-Butyl, tris-Mesityl-silyl, tris-Phenyl-silyl, 4-Nitrophenyl und 2,6-Methyl-4-butyl-phenyl, Trifluormethyl, 3,4,5-Trifluorphenyl und/oder Pentafluormethyl, mindestens einer der Reste R^4 und R^9 bzw. $R^{4'}$ und $R^{9'}$ ausgewählt ist aus NO_2 oder I und die anderen Reste R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11} und R^{12} bzw. $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$, $R^{4'}$, $R^{5'}$, $R^{6'}$, $R^{7'}$, $R^{8'}$, $R^{9'}$, $R^{10'}$, $R^{11'}$ und $R^{12'}$ für Was-

serstoff stehen.

6. Chirale Disulfonsäureimide nach einem der Ansprüche 2 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass R^{13} für H, F, Cl, Br, I oder $SiR^{14}R^{15}R^{16}$, steht, wobei R^{14}, R^{15}, R^{16} für C_1-C_6-Alkyl-, C_2-C_6-Alkenyl- oder C_2-C_6-Alkinyl ist.

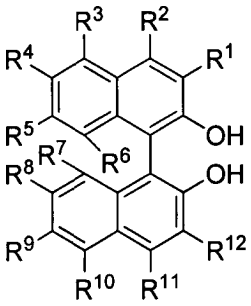
7. Chirale Disulfonsäureimide nach einem der Ansprüche 2 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass R^{13} für $SiR^{14}R^{15}R^{16}$, worin R^{14}, R^{15} und R^{16} wie in Anspruch 2 definiert sind, oder J steht.

8. Verfahren zur Herstellung von substituierten Disulfonsäuren mit der allgemeinen Formel I



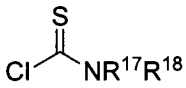
(I)

in der
R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12} und R^{13} wie oben definiert sind, worin
(A) ein Binolderivat mit der allgemeinen Formel III



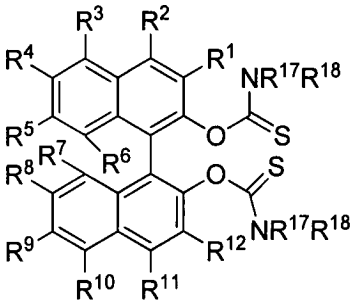
(III)

mit einem Thiocarbamoylchlorid der allgemeinen Formel IV



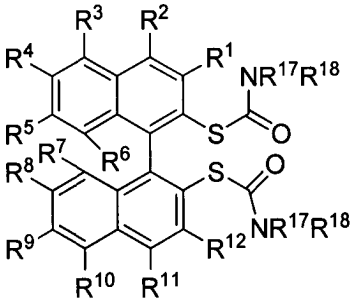
(IV)

in der R^{17} und R^{18} gleich oder verschieden sein können und für eine C_1-C_6-Alkylgruppe stehen,
unter Bildung eines O-Arylthiocarbamat mit der allgemeinen Formel V



(V)

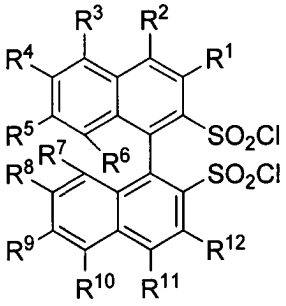
umgesetzt wird,
(B) das O-Arylthiocarbamat mit der Formel V in das entsprechende S-Arylthiocarbamat mit der Formel VI



(VI)

umgewandelt wird, und
(C) das O-Arylthiocarbamat in Gegenwart eines Oxidationsmittels in die Verbindung mit der Formel I umgewandelt wird.

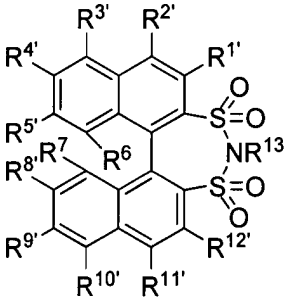
9. Verfahren zur Herstellung von Disulfonsäureimiden, in welchem in einem Verfahrensschritt (D) die Sulfonsäuren mit der Formel I in an sich bekannter Weise in das Säurechlorid mit der Formel VII



(VII)

überführt und in einem nachfolgenden Verfahrensschritt
(E) anschließend mit Ammoniak oder einem primären Amin in das entsprechende Imid mit der Formel II umgewandelt werden.

10. Verwendung von chiralen Disulfonimide mit der allgemeinen Formel II



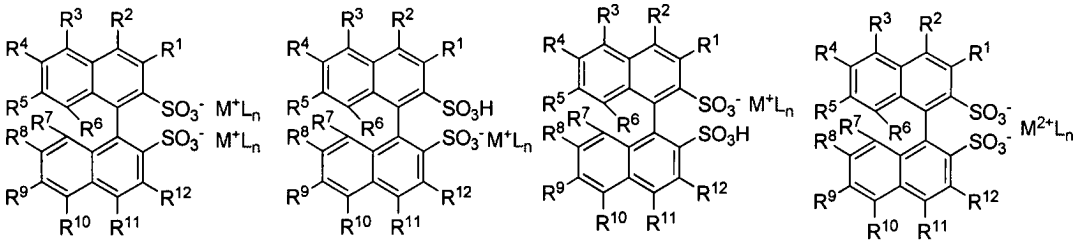
(II)

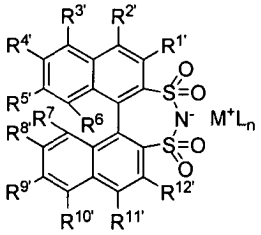
in der
$R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$, $R^{4'}$, $R^{5'}$, $R^{6'}$, $R^{7'}$, $R^{8'}$, $R^{9'}$, $R^{10'}$, $R^{11'}$ und $R^{12'}$ gleich oder verschieden sein können und unabhängig voneinander H, OH, F, Cl, Br, I, CN, NO_2, NO, SO_2, SO_3H, NH_2, PH_3, COOH, SO_3X, COOY, worin X und Y für Na oder K steht, eine C_1-C_{20}-Alkyl-, C_2-C_{20}-Alkenyl- oder C_2-C_{20}-Alkinyl-, Aryl-, Aryl-(C_1-C_6)-alkyl, Hetero(C_1-C_{y6})-alkyl-, Heteroaryl-Gruppe, die ggf. substituiert sein können, bedeuten,
R^{13} H, F, Cl, Br, I oder $SiR^{14}R^{15}R^{16}$ steht, wobei R^{14}, R^{15}, R^{16} für C_1-C_6-Alkyl-, C_2-C_6-Alkenyl- oder C_2-C_6-Alkinyl-, Aryl-, Aryl-(C_1-C_6)-alkyl, Hetero-(C_1-C_6)-alkyl-, Heteroaryl, die ggf. substituiert sein können, steht,
sowie Salze oder Metallkomplexe als chirale Brønsted-Säure-Katalysatoren oder chirale Lewis-Säure-Katalysatoren.

11. Verwendung nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass R^{13} für $SiR^{14}R^{15}R^{16}$, worin R^{14}, R^{15} und R^{16} wie in Anspruch 2 definiert sind, oder J steht.

12. Verwendung von Verbindungen mit den Formeln I oder II als NMR-Shift Reagenzien und als Reagenzien zur Racematspaltung.

13. Chirale Disulfonsäurederivate mit der allgemeinen Formeln VIII bis XII





in denen $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$, $R^{4'}$, $R^{5'}$, $R^{6'}$, $R^{7'}$, $R^{8'}$, $R^{9'}$, $R^{10'}$, $R^{11'}$ und $R^{12'}$ wie in den Ansprüchen 1 und 2 definiert sind, M für ein Metallkation oder organisches Kation und L für einen beliebigen Liganden stehen kann.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen