

# Disulfonimid-katalysierte asymmetrische Reduktion von N-Alkyliminen

Vijay N. Wakchaure, Philip S. J. Kaib, Markus Leutzsch und Benjamin List\*

**Abstract:** Eine durch ein chirales Disulfonimid (DSI) katalysierte asymmetrische Reduktion von N-Alkyliminen mit Hantzsch-Estern als Wasserstoffquelle in Gegenwart von  $\text{Boc}_2\text{O}$  wurde entwickelt. Diese Reaktion liefert Boc-geschützte N-Alkyamine mit ausgezeichneten Ausbeuten und Enantioselektivitäten. Die Methode toleriert viele verschiedene Alkyamine, was die Möglichkeit einer allgemeinen reduktiven Kreuzkupplung von Ketonen mit verschiedenen Aminen aufzeigt, und wurde in der Synthese der Wirkstoffe (S)-Rivastigmin, NPS-R-568-Hydrochlorid und (R)-Fendilin angewendet.

**E**nantiomerenreine Amine, besonders  $\alpha$ -chirale N-Alkyamine, stellen ein günstiges Pharmakophor dar, das in einer Vielzahl von Wirkstoffen und Agrarchemikalien einschließlich (S)-Rivastigmin (Alzheimer- und Parkinson-Krankheit), NPS R-568 (Hyperparathyreoidismus) und (R)-Fendilin (Angina pectoris, Abbildung 1) zu finden ist.<sup>[1]</sup>

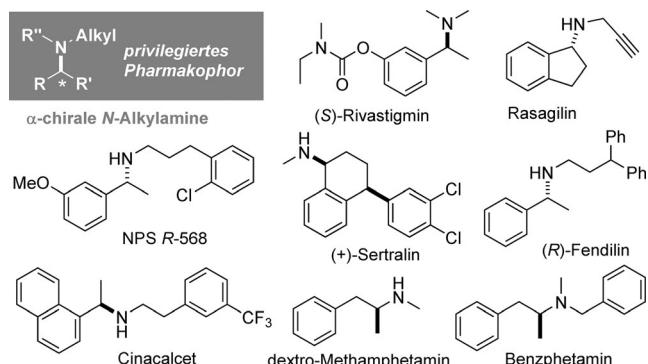


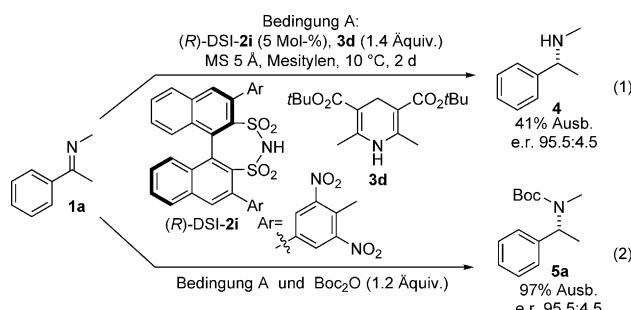
Abbildung 1. Wirkstoffe mit  $\alpha$ -chiraler N-Alkyamin-Gruppe.

Die katalytische asymmetrische Iminreduktion und die reduktive Aminierung von Carbonylverbindungen zeigen einen effizienten Ansatz zur Bildung von optisch reinen Aminen auf.<sup>[2]</sup> Vor kurzem entwickelten wir eine Brønsted-Säure-katalysierte asymmetrische Iminreduktion sowie eine reduktive Aminierung von Ketonen mit Hantzsch-Estern als Wasserstoffquelle,<sup>[3]</sup> und unabhängige Varianten sowie Anwendungen dieser Methode sind bereits erschienen.<sup>[4–8]</sup> Trotz

all dieser Fortschritte waren solche Reduktionen jedoch auf N-Arylimine beschränkt. Im Folgenden berichten wir nun über eine durch Hantzsch-Ester unterstützte Reduktion von N-Alkyliminen, die von einem chiralen Disulfonimid katalysiert wird.

N-Alkylimine sind attraktive Substrate für asymmetrische Reduktionen, da sie direkt das N-Alkyamin-Pharmakophor bereitstellen. Typischerweise scheitern chirale Phosphorsäuren in der entsprechenden, durch Hantzsch-Ester gesteuerten Iminreduktion, und alternative Ansätze wurden nur sehr selten untersucht und bleiben damit eine große Herausforderung.<sup>[3b,6,9,10]</sup> Beim Beginn unserer Arbeit vermuteten wir, dass aufgrund der hohen Basizität der gewünschten N-Alkyamin-Produkte vielleicht ein stärkerer Brønsted-Säure-Katalysator für die Hantzsch-Ester-gesteuerte Reduktion erforderlich ist, um hohe Umsätze sowie Enantioselektivitäten zu erreichen. Tatsächlich fanden wir heraus, dass sowohl Phosphorsäuren (**2a–c**) als auch N-Triflylphosphoramid **2d** bei der Reduktion von N-Methylinim **1a** zum Amin **4** unter Verwendung von Hantzsch-Ester **3b** nur niedrige Umsätze und Enantioselektivitäten liefern (Tabelle 1, Nr. 1–4). Erst kürzlich präsentierte wir chirale Disulfonimide (DSI) als effektive Prækatalysatoren für die siliciumbasierte Lewis-Säure-Katalyse<sup>[11]</sup> und als starke Brønsted-Säure-Katalysatoren.<sup>[12]</sup> Unsere chiralen DSIs (**2e–i**) katalysieren die Reaktion tatsächlich besser als alternative Phosphorsäurekatalysatoren und stellen das Amin **4** mit einer höheren Enantioselektivität dar (Nr. 5–9). Nach einer sorgfältigen Untersuchung entwickelten wir Reaktionsbedingungen, mit denen die Reduktion von Imin **1a** mit 5 Mol-% des Katalysators (*R*)-DSI-**2i**, Hantzsch-Ester **3d** (1.4 Äquiv.) und 5-Å-Molekularsieb in Mesitylen bei 10 °C in 2 Tagen durchgeführt werden konnte. Das Amin **4** wurde mit einem hohen Enantiomerenverhältnis (e.r.) von 95.5:4.5 erhalten. Jedoch war die Reaktion eher träge und das Produkt konnte in nur 41 % Ausbeute isoliert werden [Gl. (1)].

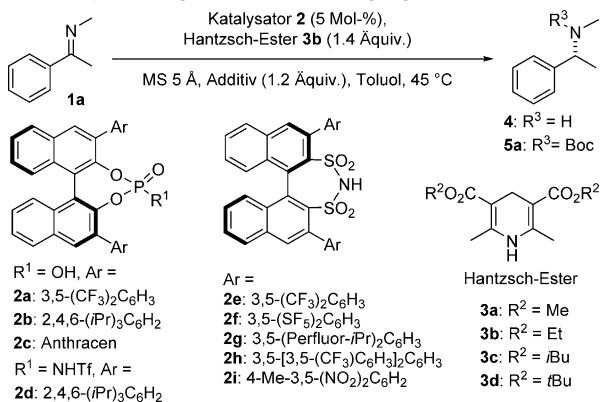
Wir mutmaßen, dass die geringen Ausbeuten an isoliertem Produkt noch immer durch eine Katalysatordesaktivie-



[\*] Dr. V. N. Wakchaure, P. S. J. Kaib, M. Leutzsch, Prof. Dr. B. List  
Max-Planck-Institut für Kohlenforschung  
Kaiser-Wilhelm-Platz 1, 45470 Mülheim an der Ruhr (Deutschland)  
E-Mail: list@kofo.mpg.de

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201504052> zu finden.

**Tabelle 1:** Optimierung der Reaktionsbedingungen.<sup>[a]</sup>



| Nr.                 | Kat. | Hantzsch-Ester | Additiv            | t [h] | Ums. [%] <sup>[b]</sup> | e.r. <sup>[c]</sup> |
|---------------------|------|----------------|--------------------|-------|-------------------------|---------------------|
| 1                   | 2a   | 3b             | –                  | 72    | 18                      | 51.5:48.5           |
| 2                   | 2b   | 3b             | –                  | 72    | 6                       | 63:37               |
| 3                   | 2c   | 3b             | –                  | 72    | 25                      | 51.5:48.5           |
| 4                   | 2d   | 3b             | –                  | 72    | 50                      | 51:49               |
| 5                   | 2e   | 3b             | –                  | 48    | 84                      | 77:23               |
| 6                   | 2f   | 3b             | –                  | 72    | 86                      | 70:30               |
| 7                   | 2g   | 3b             | –                  | 72    | 80                      | 76:24               |
| 8                   | 2h   | 3b             | –                  | 48    | 83                      | 85:15               |
| 9                   | 2i   | 3b             | –                  | 48    | 83                      | 88:12               |
| 10                  | 2i   | 3a             | –                  | 48    | 40                      | 89.5:10.5           |
| 11                  | 2i   | 3c             | –                  | 48    | 81                      | 88.5:11.5           |
| 12                  | 2i   | 3d             | –                  | 24    | 99                      | 88:12               |
| 13 <sup>[d]</sup>   | 2i   | 3d             | –                  | 48    | 88                      | 93:7                |
| 14 <sup>[d,e]</sup> | 2i   | 3d             | –                  | 48    | 60                      | 95.5:4.5            |
| 15 <sup>[d,f]</sup> | 2i   | 3d             | Boc <sub>2</sub> O | 48    | 99                      | 95.5:4.5            |
| 16 <sup>[d,f]</sup> | 2b   | 3d             | Boc <sub>2</sub> O | 48    | 80                      | 62:38               |

[a] Die Reaktionen wurden im 0.25 mmol Maßstab durchgeführt.

[b] Bestimmung mittels GC-MS. [c] Mit GC oder HPLC mit einer chiralen stationären Phase bestimmt. [d] Die Reaktionen wurden bei 10 °C durchgeführt. [e] Mesitylen wurde als Lösungsmittel verwendet. [f] Erhaltenes Produkt 5a.

rung in Folge einer Salzbildung mit dem stark basischen Amin 4 zu erklären ist. Es wurde bereits berichtet, dass verwandte Produktinhibitierungen durch In-situ-Schützung beseitigt werden können.<sup>[10c,d,13]</sup> Durch diese Berichte ermutigt, untersuchten wir die Auswirkungen, wenn diese Reaktion in Gegenwart von Di-*tert*-butyldicarbonat (Boc<sub>2</sub>O) durchgeführt wird. Dabei beobachteten wir einen vollständiger Umsatz zum gewünschten *N*-Boc-geschützten Produkt mit 97 % Ausbeute und einem identischen e.r. von 95.5:4.5 unter diesen Bedingungen [Gl. (2)].

Andere Reagenzien, wie Essigsäureanhydrid und Di-benzylidicarbonat (Cbz<sub>2</sub>O), konnten auch verwendet werden. Das entsprechende *N*-Acetylprodukt wurde in 90 % Ausbeute mit einem Enantiomerenverhältnis (e.r.) von 94.5:5.5 und das *N*-Cbz-Produkt in 92 % Ausbeute mit einem e.r. von 95:5 erhalten (siehe die Hintergrundinformationen). Von diesen Ergebnissen bestärkt, wurde als nächstes das Substratspektrum der enantioselektiven Reduktion von *N*-Methyliminen untersucht (Tabelle 2). Eine Vielzahl von verschiedenen *N*-Methyliminen wurde in der Gegenwart von (*R*)-DSI-2i (5.0 Mol-%) effizient reduziert, und die entsprechenden Boc-geschützten *N*-Methylamine wurden in hohen

**Tabelle 2:** Substratspektrum der asymmetrischen Reduktion von *N*-Methyliminen.<sup>[a]</sup>

| Nr.                 | Produkt | Ausb. [%] | e.r. <sup>[b]</sup> | <chem>R1=NR2</chem> |                       |                        |                        |                      |                       |                       |                        |                        |                       |                        |                        |                       |                             |                     |                     |                  |    |           |
|---------------------|---------|-----------|---------------------|---------------------|-----------------------|------------------------|------------------------|----------------------|-----------------------|-----------------------|------------------------|------------------------|-----------------------|------------------------|------------------------|-----------------------|-----------------------------|---------------------|---------------------|------------------|----|-----------|
|                     |         |           |                     | 1                   | 2                     | 3                      | 4                      | 5                    |                       |                       |                        |                        |                       |                        |                        |                       |                             |                     |                     |                  |    |           |
| 1                   | 5a      | 97        | 95.5:4.5            | <chem>Ph</chem>     | <chem>4-MeC6H4</chem> | <chem>4-iBuC6H4</chem> | <chem>4-MeOC6H4</chem> | <chem>4-FC6H4</chem> | <chem>4-ClC6H4</chem> | <chem>4-BrC6H4</chem> | <chem>4-CF3C6H4</chem> | <chem>4-CNCC6H4</chem> | <chem>3-MeC6H4</chem> | <chem>3-MeOC6H4</chem> | <chem>3-CF3C6H4</chem> | <chem>2-MeC6H4</chem> | <chem>3,4-(MeO)2C6H3</chem> | <chem>Indole</chem> | <chem>Indole</chem> | <chem>5o</chem>  | 92 | 95.5:4.5  |
| 2                   | 5b      | 88        | 95:5                | <chem>Ph</chem>     | <chem>4-MeC6H4</chem> | <chem>4-iBuC6H4</chem> | <chem>4-MeOC6H4</chem> | <chem>4-FC6H4</chem> | <chem>4-ClC6H4</chem> | <chem>4-BrC6H4</chem> | <chem>4-CF3C6H4</chem> | <chem>4-CNCC6H4</chem> | <chem>3-MeC6H4</chem> | <chem>3-MeOC6H4</chem> | <chem>3-CF3C6H4</chem> | <chem>2-MeC6H4</chem> | <chem>3,4-(MeO)2C6H3</chem> | <chem>Indole</chem> | <chem>Indole</chem> | <chem>5p</chem>  | 89 | 90.5:9.5  |
| 3                   | 5c      | 91        | 98.5:1.5            | <chem>Ph</chem>     | <chem>4-MeC6H4</chem> | <chem>4-iBuC6H4</chem> | <chem>4-MeOC6H4</chem> | <chem>4-FC6H4</chem> | <chem>4-ClC6H4</chem> | <chem>4-BrC6H4</chem> | <chem>4-CF3C6H4</chem> | <chem>4-CNCC6H4</chem> | <chem>3-MeC6H4</chem> | <chem>3-MeOC6H4</chem> | <chem>3-CF3C6H4</chem> | <chem>2-MeC6H4</chem> | <chem>3,4-(MeO)2C6H3</chem> | <chem>Indole</chem> | <chem>Indole</chem> | <chem>5q</chem>  | 74 | 52.5:47.5 |
| 4 <sup>[c]</sup>    | 5d      | 93        | 96:4                | <chem>Ph</chem>     | <chem>4-MeC6H4</chem> | <chem>4-iBuC6H4</chem> | <chem>4-MeOC6H4</chem> | <chem>4-FC6H4</chem> | <chem>4-ClC6H4</chem> | <chem>4-BrC6H4</chem> | <chem>4-CF3C6H4</chem> | <chem>4-CNCC6H4</chem> | <chem>3-MeC6H4</chem> | <chem>3-MeOC6H4</chem> | <chem>3-CF3C6H4</chem> | <chem>2-MeC6H4</chem> | <chem>3,4-(MeO)2C6H3</chem> | <chem>Indole</chem> | <chem>Indole</chem> | <chem>5r</chem>  | 63 | 53.5:46.5 |
| 5                   | 5e      | 94        | 95:5                | <chem>Ph</chem>     | <chem>4-MeC6H4</chem> | <chem>4-iBuC6H4</chem> | <chem>4-MeOC6H4</chem> | <chem>4-FC6H4</chem> | <chem>4-ClC6H4</chem> | <chem>4-BrC6H4</chem> | <chem>4-CF3C6H4</chem> | <chem>4-CNCC6H4</chem> | <chem>3-MeC6H4</chem> | <chem>3-MeOC6H4</chem> | <chem>3-CF3C6H4</chem> | <chem>2-MeC6H4</chem> | <chem>3,4-(MeO)2C6H3</chem> | <chem>Indole</chem> | <chem>Indole</chem> | <chem>5s</chem>  | 90 | 71:29     |
| 6                   | 5f      | 96        | 95.5:4.5            | <chem>Ph</chem>     | <chem>4-MeC6H4</chem> | <chem>4-iBuC6H4</chem> | <chem>4-MeOC6H4</chem> | <chem>4-FC6H4</chem> | <chem>4-ClC6H4</chem> | <chem>4-BrC6H4</chem> | <chem>4-CF3C6H4</chem> | <chem>4-CNCC6H4</chem> | <chem>3-MeC6H4</chem> | <chem>3-MeOC6H4</chem> | <chem>3-CF3C6H4</chem> | <chem>2-MeC6H4</chem> | <chem>3,4-(MeO)2C6H3</chem> | <chem>Indole</chem> | <chem>Indole</chem> | <chem>5t</chem>  | 92 | 94:6      |
| 7                   | 5g      | 95        | 96:4                | <chem>Ph</chem>     | <chem>4-MeC6H4</chem> | <chem>4-iBuC6H4</chem> | <chem>4-MeOC6H4</chem> | <chem>4-FC6H4</chem> | <chem>4-ClC6H4</chem> | <chem>4-BrC6H4</chem> | <chem>4-CF3C6H4</chem> | <chem>4-CNCC6H4</chem> | <chem>3-MeC6H4</chem> | <chem>3-MeOC6H4</chem> | <chem>3-CF3C6H4</chem> | <chem>2-MeC6H4</chem> | <chem>3,4-(MeO)2C6H3</chem> | <chem>Indole</chem> | <chem>Indole</chem> | <chem>5u</chem>  | 94 | 95:5      |
| 8                   | 5h      | 96        | 97:3                | <chem>Ph</chem>     | <chem>4-MeC6H4</chem> | <chem>4-iBuC6H4</chem> | <chem>4-MeOC6H4</chem> | <chem>4-FC6H4</chem> | <chem>4-ClC6H4</chem> | <chem>4-BrC6H4</chem> | <chem>4-CF3C6H4</chem> | <chem>4-CNCC6H4</chem> | <chem>3-MeC6H4</chem> | <chem>3-MeOC6H4</chem> | <chem>3-CF3C6H4</chem> | <chem>2-MeC6H4</chem> | <chem>3,4-(MeO)2C6H3</chem> | <chem>Indole</chem> | <chem>Indole</chem> | <chem>5v</chem>  | 95 | 95:5      |
| 9 <sup>[c]</sup>    | 5i      | 95        | 95:5                | <chem>Ph</chem>     | <chem>4-MeC6H4</chem> | <chem>4-iBuC6H4</chem> | <chem>4-MeOC6H4</chem> | <chem>4-FC6H4</chem> | <chem>4-ClC6H4</chem> | <chem>4-BrC6H4</chem> | <chem>4-CF3C6H4</chem> | <chem>4-CNCC6H4</chem> | <chem>3-MeC6H4</chem> | <chem>3-MeOC6H4</chem> | <chem>3-CF3C6H4</chem> | <chem>2-MeC6H4</chem> | <chem>3,4-(MeO)2C6H3</chem> | <chem>Indole</chem> | <chem>Indole</chem> | <chem>5w</chem>  | 67 | 67.5:33.5 |
| 10                  | 5j      | 90        | 95:5                | <chem>Ph</chem>     | <chem>4-MeC6H4</chem> | <chem>4-iBuC6H4</chem> | <chem>4-MeOC6H4</chem> | <chem>4-FC6H4</chem> | <chem>4-ClC6H4</chem> | <chem>4-BrC6H4</chem> | <chem>4-CF3C6H4</chem> | <chem>4-CNCC6H4</chem> | <chem>3-MeC6H4</chem> | <chem>3-MeOC6H4</chem> | <chem>3-CF3C6H4</chem> | <chem>2-MeC6H4</chem> | <chem>3,4-(MeO)2C6H3</chem> | <chem>Indole</chem> | <chem>Indole</chem> | <chem>5x</chem>  | 92 | 94:6      |
| 11 <sup>[d,e]</sup> | 5k      | 92        | 94:6                | <chem>Ph</chem>     | <chem>4-MeC6H4</chem> | <chem>4-iBuC6H4</chem> | <chem>4-MeOC6H4</chem> | <chem>4-FC6H4</chem> | <chem>4-ClC6H4</chem> | <chem>4-BrC6H4</chem> | <chem>4-CF3C6H4</chem> | <chem>4-CNCC6H4</chem> | <chem>3-MeC6H4</chem> | <chem>3-MeOC6H4</chem> | <chem>3-CF3C6H4</chem> | <chem>2-MeC6H4</chem> | <chem>3,4-(MeO)2C6H3</chem> | <chem>Indole</chem> | <chem>Indole</chem> | <chem>5y</chem>  | 94 | 95:5      |
| 12                  | 5l      | 94        | 95:5                | <chem>Ph</chem>     | <chem>4-MeC6H4</chem> | <chem>4-iBuC6H4</chem> | <chem>4-MeOC6H4</chem> | <chem>4-FC6H4</chem> | <chem>4-ClC6H4</chem> | <chem>4-BrC6H4</chem> | <chem>4-CF3C6H4</chem> | <chem>4-CNCC6H4</chem> | <chem>3-MeC6H4</chem> | <chem>3-MeOC6H4</chem> | <chem>3-CF3C6H4</chem> | <chem>2-MeC6H4</chem> | <chem>3,4-(MeO)2C6H3</chem> | <chem>Indole</chem> | <chem>Indole</chem> | <chem>5z</chem>  | 67 | 67.5:33.5 |
| 13 <sup>[c]</sup>   | 5m      | 95        | 97:3                | <chem>Ph</chem>     | <chem>4-MeC6H4</chem> | <chem>4-iBuC6H4</chem> | <chem>4-MeOC6H4</chem> | <chem>4-FC6H4</chem> | <chem>4-ClC6H4</chem> | <chem>4-BrC6H4</chem> | <chem>4-CF3C6H4</chem> | <chem>4-CNCC6H4</chem> | <chem>3-MeC6H4</chem> | <chem>3-MeOC6H4</chem> | <chem>3-CF3C6H4</chem> | <chem>2-MeC6H4</chem> | <chem>3,4-(MeO)2C6H3</chem> | <chem>Indole</chem> | <chem>Indole</chem> | <chem>5aa</chem> | 92 | 95.5:4.5  |
| 14 <sup>[c]</sup>   | 5n      | 96        | 90.5:9.5            | <chem>Ph</chem>     | <chem>4-MeC6H4</chem> | <chem>4-iBuC6H4</chem> | <chem>4-MeOC6H4</chem> | <chem>4-FC6H4</chem> | <chem>4-ClC6H4</chem> | <chem>4-BrC6H4</chem> | <chem>4-CF3C6H4</chem> | <chem>4-CNCC6H4</chem> | <chem>3-MeC6H4</chem> | <chem>3-MeOC6H4</chem> | <chem>3-CF3C6H4</chem> | <chem>2-MeC6H4</chem> | <chem>3,4-(MeO)2C6H3</chem> | <chem>Indole</chem> | <chem>Indole</chem> | <chem>5ab</chem> | 74 | 52.5:47.5 |
| 15                  | 5o      | 90        | 95:5                | <chem>Ph</chem>     | <chem>4-MeC6H4</chem> | <chem>4-iBuC6H4</chem> | <chem>4-MeOC6H4</chem> | <chem>4-FC6H4</chem> | <chem>4-ClC6H4</chem> | <chem>4-BrC6H4</chem> | <chem>4-CF3C6H4</chem> | <chem>4-CNCC6H4</chem> | <chem>3-MeC6H4</chem> | <chem>3-MeOC6H4</chem> | <chem>3-CF3C6H4</chem> | <chem>2-MeC6H4</chem> | <chem>3,4-(MeO)2C6H3</chem> | <chem>Indole</chem> | <chem>Indole</chem> | <chem>5ac</chem> | 63 | 53.5:46.5 |
| 16                  | 5p      | 92        | 95.5:4.5            | <chem>Ph</chem>     | <chem>4-MeC6H4</chem> | <chem>4-iBuC6H4</chem> | <chem>4-MeOC6H4</chem> | <chem>4-FC6H4</chem> | <chem>4-ClC6H4</chem> | <chem>4-BrC6H4</chem> | <chem>4-CF3C6H4</chem> | <chem>4-CNCC6H4</chem> | <chem>3-MeC6H4</chem> | <chem>3-MeOC6H4</chem> | <chem>3-CF3C6H4</chem> | <chem>2-MeC6H4</chem> | <chem>3,4-(MeO)2C6H3</chem> | <chem>Indole</chem> | <chem>Indole</chem> | <chem>5ad</chem> | 90 | 71:29     |
| 17 <sup>[d]</sup>   | 5q      | 94        | 95:5                | <chem>Ph</chem>     | <chem>4-MeC6H4</chem> | <chem>4-iBuC6H4</chem> | <chem>4-MeOC6H4</chem> | <chem>4-FC6H4</chem> | <chem>4-ClC6H4</chem> | <chem>4-BrC6H4</chem> | <chem>4-CF3C6H4</chem> | <chem>4-CNCC6H4</chem> | <chem>3-MeC6H4</chem> | <chem>3-MeOC6H4</chem> | <chem>3-CF3C6H4</chem> | <chem>2-MeC6H4</chem> | <chem>3,4-(MeO)2C6H3</chem> | <chem>Indole</chem> | <chem>Indole</chem> | <chem>5ae</chem> | 92 | 94:6      |
| 18 <sup>[c]</sup>   | 5r      | 95        | 95:5                | <chem>Ph</chem>     | <chem>4-MeC6H4</chem> | <chem>4-iBuC6H4</chem> | <chem>4-MeOC6H4</chem> | <chem>4-FC6H4</chem> | <chem>4-ClC6H4</chem> | <chem>4-BrC6H4</chem> | <chem>4-CF3C6H4</chem> | <chem>4-CNCC6H4</chem> | <chem>3-MeC6H4</chem> | <chem>3-MeOC6H4</chem> | <chem>3-CF3C6H4</chem> | <chem>2-MeC6H4</chem> | <chem>3,4-(MeO)2C6H3</chem> | <chem>Indole</chem> | <chem>Indole</chem> | <chem>5af</chem> | 67 | 67.5:33.5 |
| 19                  | 5s      | 96        | 95.5:4.5            | <chem>Ph</chem>     | <chem>4-MeC6H4</chem> | <chem>4-iBuC6H4</chem> | <chem>4-MeOC6H4</chem> | <chem>4-FC6H4</chem> | <chem>4-ClC6H4</chem> | <chem>4-BrC6H4</chem> | <chem>4-CF3C6H4</chem> | <chem>4-CNCC6H4</chem> | <chem>3-MeC6H4</chem> | <chem>3-MeOC6H4</chem> | <chem>3-CF3C6H4</chem> | <chem>2-MeC6H4</chem> | <chem>3,4-(MeO)2C6H3</chem> | <chem>Indole</chem> | <chem>Indole</chem> | <chem>5ag</chem> | 90 | 71:29     |

[a] Die Reaktionen wurden im 0.25 mmol Maßstab durchgeführt. [b] Mit HPLC mit einer chiralen stationären Phase bestimmt. Die absolute Konfiguration wurde durch Herstellung einer authentischen Probe von 5a und Vergleich mit mehreren bekannten optischen Rotationswerten bestimmt (siehe die Hintergrundinformationen). [c] Die Reaktionszeit betrug 5 Tage. [d] Die Reaktionszeit betrug 3 Tage. [e] Verwendung von (S)-2i.

Ausbeuten und Enantioselektivitäten erhalten. Elektronenschiebende Substituenten in *para*-Stellung wurden unter den ermittelten Reaktionsbedingungen toleriert (Nr. 1–4). Zum Beispiel lieferte *tert*-Butyl-substituiertes Imin **1c** das Amin **5c** in 91 % Ausbeute mit einem e.r. von 98.5:1.5 (Nr. 3). Eine *p*-Methoxygruppe im Imin **5d** verringerte die Reaktivität und erforderte eine Reaktionszeit von 5 Tagen, um eine hohe Ausbeute und einen e.r. von 96:4 (Nr. 4) zu erreichen. Elektronenziehende *p*-Substituenten wie Fluor, Chlor, Brom und Trifluormethylgruppen haben keinen starken Einfluss auf die Enantioselektivität und die Reaktivität (Nr. 5–8). Eine *p*-Cyanogruppe im Imin **1i** verringerte jedoch die Reaktivität und erforderte eine längere Reaktionszeit um einen vollständigen Umsatz mit einem e.r. von 95:5 (Nr. 9) zu erreichen. Substitutionen in der *meta*-Position wurden ähnlich gut toleriert und sowohl elektronenschiebende als auch elektronenziehende Substituenten lieferten das entsprechende Amin in hohen Ausbeuten und Enantioselektivitäten (Nr. 10–12). *Ortho*-Substitutionen erwiesen sich in Bezug auf Reaktivität und Selektivität als nachteilig, während *m,p*-Disubstitutionen zu einem guten Resultat mit einem e.r. von 97:3 (Nr. 13 und 14) führten. Interessanterweise wurde *N*-Methylimin **1o**, das ein Derivat von  $\alpha$ -Tetralon ist, in einer hohen Ausbeute und mit einem e.r. von 95.5:4.5 (Nr. 15) reduziert. *N*-Methylimin **1p**, das ein Derivat von 1-Indanon ist, ergab weniger zufriedenstellende Resultate (Nr. 16). Ein aliphatisches Imin konnte auch verwendet werden, allerdings wurde hierfür nur eine geringe Enantioselektivität bestimmt (Nr. 17 und 18). Das von Propiophenon abgeleitete Imin **1s** wurde mit einer Ausbeute von 90 % und mit einem e.r. von 71:29 (Nr. 19) reduziert.

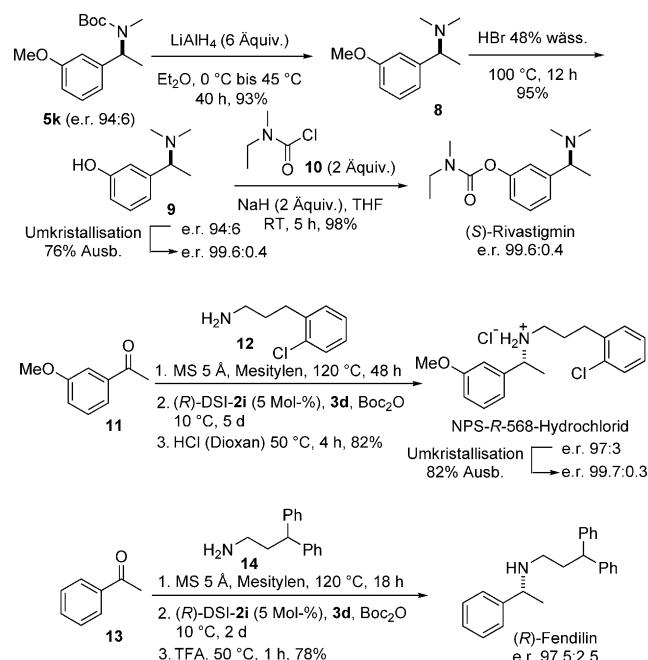
Nach Untersuchung von längeren und substituierten *N*-Alkylgruppen wurde eine weitere Stärke der Methode entdeckt. Die Reduktion von *N*-Ethylimin **6a** verlief mit 83 % Ausbeute und mit einem e.r. von 97:3 (Tabelle 3, Nr. 2). Sogar *N-n*-Propyl-, *N-n*-Butyl-, *N*-Allyl-, *N*-2-Phenylethyl-, *N*-2-(3,4-dimethoxy)-phenylethyl- und *N*-3-Phenylpropyl-Iminsubstrate **6b**–**6g** wurden gut toleriert und wiesen hervorragende Enantioselektivitäten (Nr. 3–8) auf. Die Reduktion von Imin **6h**, das ein Derivat von Methyl(*tert*-butoxycarbonyl)-L-lysinat ist, lieferte mit dem (*R*)-DSI-**2i** einen d.r. von 93:7, während das (*S*)-DSI-**2i** ein Diastereomerenverhältnis (d.r.) von 97.5:2.5 ergab, was auf eine „Matched“-Kombination hinweist (Nr. 9 und 10).

Um den Nutzen unserer Methode zu verdeutlichen, wurden verschiedene käufliche Wirkstoffe hergestellt (Schema 1). Es wurde beispielsweise eine kurze Synthese von (*S*)-Rivastigmin durchgeführt, das zur Behandlung der Alzheimer-Krankheit eingesetzt wird.<sup>[14]</sup> Boc-geschütztes *N*-Methyldiamin **5k** (Tabelle 2, Nr. 11) wurde hierbei durch Reduktion mit LiAlH<sub>4</sub> mit einer Ausbeute von 93 % in das *N,N*-Dimethylamin **8** umgesetzt. Diese Umwandlung veranschaulicht den zusätzlichen Vorteil des Boc-Restes, der nicht nur hohen Umsatz in der asymmetrischen Reduktion ermöglicht, sondern auch eine nützliche *N*-Methylvorstufe liefert. Mit wässriger HBr wurde als nächstes die *O*-Methylgruppe in einer Ausbeute von 95 % abgespalten, was zu (*S*)-3-(1-Dimethylaminoethyl)phenol (**9**) führte. Eine Umkristallisation aus CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Pentan lieferte das Produkt **9** mit einer

**Tabelle 3:** Substratspektrum der asymmetrischen Reduktion von *N*-Alkyliminen.<sup>[a]</sup>

| Nr.                 | Produkt | Ausb. [%] | e.r./d.r. <sup>[b]</sup> |
|---------------------|---------|-----------|--------------------------|
|                     |         |           |                          |
| 1                   |         | 5a        | 97                       |
| 2                   |         | 7a        | 83                       |
| 3                   |         | 7b        | 90                       |
| 4                   |         | 7c        | 82                       |
| 5                   |         | 7d        | 77                       |
| 6                   |         | 7e        | 94                       |
| 7 <sup>[c]</sup>    |         | 7f        | 83                       |
| 8                   |         | 7g        | 94                       |
| 9 <sup>[c]</sup>    |         | 7h        | 75                       |
| 10 <sup>[c,d]</sup> |         | ent-7h    | 79                       |

[a] Die Reaktionen wurden im 0.25 mmol Maßstab durchgeführt. [b] Mit HPLC mit einer chiralen stationären Phase bestimmt. [c] Die Reaktionszeit betrug 3 Tage. [d] Verwendung von (*S*)-**2i**.



**Schema 1.** Synthese von (*S*)-Rivastigmin, NPS-R-568-Hydrochlorid und (*R*)-Fendilin.

Ausbeute von 76% und mit einem e.r. von 99.6:0.4. Abschließend wurde (*S*)-Rivastigmin mit einer Ausbeute von 98% und mit einem e.r. von 99.6:0.4 nach Carbamoylierung von Alkohol (*S*)-**9** mit kommerziell erhältlichem *N*-Ethyl-*N*-methylcarbamoylchlorid **10** in Gegenwart von Natriumhydrid erhalten.

Weiterhin wurde die Methode zur Synthese der calcimetischen Verbindung NPS-*R*-568-Hydrochlorid verwendet, die sich als effektiv gegen primären und sekundären Hyperparathyreoidismus erwies.<sup>[15]</sup> In diesem Fall wurden das entsprechende Imin durch kommerziell erhältliches Keton **11** und Amin **12** in einem Eintopfverfahren hergestellt, das auch die asymmetrische Reduktion und die Boc-Entschützung beinhaltete und NPS *R*-568 mit einer Ausbeute von 82% und einem e.r. von 97:3 lieferte. Eine Umkristallisation des entsprechenden HCl-Salzes aus CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MTBE ergab NPS-*R*-568-Hydrochlorid mit einer Ausbeute von 82% und einem e.r. von 99.7:0.3.

In einer ähnlichen Weise wurde eine enantioselektive Synthese von (*R*)-Fendilin mit einer Ausbeute von 78% und einem e.r. von 97.5:2.5 entwickelt. Dieser effektive antiangiogene Wirkstoff wird zur Behandlung von Erkrankungen der Herzkrankgefäßen eingesetzt.<sup>[16]</sup>

Zusammenfassend haben wir über eine Brønsted-Säure-katalysierte, hoch enantioselektive Reduktion von *N*-Alkyl-iminen berichtet. Die Reaktion wird von einem Disulfonimid-Katalysator ermöglicht und verwendet einen Hantzsch-Ester als Wasserstoffquelle in Gegenwart von Boc<sub>2</sub>O und bietet einen einfachen Zugriff auf verschiedene enantiomerenangereicherte Boc-geschützte *N*-Alkylamine. Die In-situ-Schützung des basischen *N*-Alkylamin-Produktes mit der leicht abspaltbaren Boc-Gruppe behebt nicht nur das Problem der Produkthemmung, sondern bringt auch eine praktische *N*-Methylvorstufe ein.

Unsere Methode wurde für die Synthese der Wirkstoffe (*S*)-Rivastigmin, NPS *R*-568 Hydrochlorid und (*R*)-Fendilin angewendet. Die hohe Toleranz für viele verschiedene *N*-Alkylamine zeigt, dass unsere Methode das Potenzial hat, als allgemeiner Ansatz für die reduktive Kreuzkupplung von Ketonen mit verschiedenen Aminen verwendet zu werden. Unsere Untersuchungen von Disulfonimid-katalysierten Reaktionen werden weitergeführt.

## Danksagung

Großzügige Unterstützung durch die Max-Planck-Gesellschaft und den Europäischen Forschungsrat (Advanced Grant „High Performance Lewis Acid Organocatalysis, HIPOCAT“) wird dankend anerkannt.

**Stichwörter:** Brønsted-Säuren · Disulfonimide · *N*-Alkylamine · Organokatalyse · Reduktionen

**Zitierweise:** *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 11852–11856  
*Angew. Chem.* **2015**, *127*, 12019–12023

[1] *Chiral Amine Synthesis: Methods, Developments and Applications* (Hrsg.: T. C. Nugent), Wiley-VCH, Weinheim, **2010**.

- [2] Übersichtsartikel zur asymmetrischen Reduktion von Iminen und zur reduktiven Aminierung von Ketonen: a) W. Tang, X. Zhang, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3029–3070; b) H.-U. Blaser, C. Malan, B. Pugin, F. Spindler, H. Steiner, M. Studer, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 103–151; c) V. I. Tararov, A. Börner, *Synlett* **2005**, 203–211; d) S. Gladiali, E. Alberico, *Chem. Soc. Rev.* **2006**, *35*, 226–236; e) T. C. Nugent, M. El-Shazly, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 753–819; f) N. Fleury-Brégeot, V. de La Fuente, S. Castillón, C. Claver, *ChemCatChem* **2010**, *2*, 1346–1371; g) J.-H. Xie, S.-F. Zhu, Q.-L. Zhou, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1713–1760; h) D.-S. Wang, Q.-A. Chen, S.-M. Lu, Y.-G. Zhou, *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 2557–2590.
- [3] a) S. Hoffmann, A. Seayad, B. List, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7424–7427; *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 7590–7593; b) Versuche zur Phosphorsäure-katalysierten Hantzsch-Ester-Reduktion von *N*-Benzyliminen: V. N. Wakchaure, M. Nicoletti, L. Ratjen, B. List, *Synlett* **2010**, 2708–2710.
- [4] Ausgewählte Beispiele für andere organokatalytische asymmetrische Iminreduktionen und reduktive Aminierungen: a) M. Rueping, E. Sugiono, C. Azap, T. Theissmann, M. Bolte, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3781–3783; b) R. I. Storer, D. E. Carrera, Y. Ni, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 84–86; c) S. Singh, U. K. Batra, *Indian J. Chem. Sect. B* **1989**, *28*, 1–2; ausgewählte Beispiele für organokatalytische asymmetrische  $\alpha$ -Iminoester-Reduktionen: d) G. Li, Y. Liang, J. C. Antilla, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5830–5831; e) Q. Kang, Z.-A. Zhao, S.-L. You, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1657–1660; theoretische Studien: f) L. Simón, J. M. Goodman, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8741–8747; Übersichtsartikel: g) S.-L. You, *Chem. Asian J.* **2007**, *2*, 820–827; h) S. J. Connolly, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 3407–3417; i) S. G. Ouellet, A. M. Walji, D. W. C. MacMillan, *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 1327–1339; j) C. Wang, X. Wu, J. Xiao, *Chem. Asian J.* **2008**, *3*, 1750–1770; k) M. Rueping, E. Sugiono, F. R. Schoepke, *Synlett* **2010**, 852–865; l) M. Rueping, J. Dufour, F. R. Schoepke, *Green Chem.* **2011**, *13*, 1084–1105; m) J. G. de Vries, N. Mršić, *Catal. Sci. Technol.* **2011**, *1*, 727–735; n) C. Zheng, S.-L. You, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 2498–2518; organokatalytische asymmetrische Enamidreduktionen: o) G. Li, J. C. Antilla, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1075–1078; ausgewählte Beispiele für Lewis-Base-katalysierte asymmetrische Iminreduktionen und reduktive Aminierungen mit Silanen: p) F. Iwasaki, O. Onomura, K. Mishima, T. Kanematsu, T. Maki, Y. Matsumura, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2525–2527; q) A. V. Malkov, A. Mariani, K. N. MacDougall, P. Kočovský, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2253–2256; r) A. V. Malkov, S. Stončius, K. N. MacDougall, A. Mariani, G. D. McGeoch, P. Kočovský, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 264–284; s) Z. Wang, X. Ye, S. Wei, P. Wu, A. Zhang, J. Sun, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 999–1001; t) D. Pei, Y. Zhang, S. Wei, M. Wang, J. Sun, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 619–623; u) P. Wu, Z. Wang, M. Cheng, L. Zhou, J. Sun, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 11304–11312; v) F.-M. Gautier, S. Jones, S. J. Martin, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 229–231; w) S. Guizzetti, M. Benaglia, F. Cozzi, S. Rossi, G. Celentano, *Chirality* **2009**, *21*, 233–238; x) F.-M. Gautier, S. Jones, X. Li, S. J. Martin, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 7860–7868; strukturelle und mechanistische Studien: y) Z. Zhang, P. Rooshenas, H. Hausmann, P. R. Schreiner, *Synthesis* **2009**, 1531–1544. Siehe auch: z) S. Ortial, R. Dave, Z. Benfodda, D. Bénimélis, P. Meffre, *Synlett* **2014**, 569–573.
- [5] Ausgewählte Beispiele für andere organokatalytische asymmetrische reduktive Aminierungen und Iminreduktionen mithilfe von Benzothiazolinen als Reduktionsmitteln: a) C. Zhu, K. Saito, M. Yamanaka, T. Akiyama, *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 388–398; theoretische Studien: b) Y. Shibata, M. Yamanaka, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 3731–3736.
- [6] Asymmetrische Reduktionen von Iminen mithilfe von Catecholboran: D. Enders, A. Rembiak, M. Seppelt, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 470–473.

- [7] a) G. Adair, S. Mukherjee, B. List, *Aldrichimica Acta* **2008**, *41*, 31–39; wegweisende Studien über den Gebrauch von chiralen Phosphorsäure-Katalysatoren: b) T. Akiyama, J. Itoh, K. Yokota, K. Fuchibe, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1566–1568; *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 1592–1594; c) D. Uraguchi, M. Terada, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5356–5357; Übersichtsartikel zur asymmetrischen Brønsted-Säure-Katalyse: d) T. Akiyama, J. Itoh, K. Fuchibe, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 999–1010; e) D. Kampen, C. M. Reisinger, B. List, *Top. Curr. Chem.* **2010**, *291*, 395–456; f) M. Terada, *Synthesis* **2010**, 1929–1982; g) R. J. Phipps, G. L. Hamilton, F. D. Toste, *Nat. Chem.* **2012**, *4*, 603–614.
- [8] a) S. Hoffmann, M. Nicoletti, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13074–13075; b) V. N. Wakchaure, J. Zhou, S. Hoffmann, B. List, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 4612–4614; *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 4716–4718.
- [9] Ausgewählte Beispiele von metallkatalysierten und organokatalytischen Hydrosilylierungen von *N*-Alkyliminen: a) X. Verdaguer, U. E. W. Lange, M. T. Reding, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6784–6785; b) C. Wang, X. Wu, L. Zhou, J. Sun, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 8789–8792; c) S. Guizzetti, M. Benaglia, G. Celentano, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 3683–3687; d) C. Wang, X. Wu, L. Zhou, J. Sun, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 577–582.
- [10] Ausgewählte Beispiele von metallkatalysierten asymmetrischen Hydrierungen von *N*-Alkyliminen: a) A. Baeza, A. Pfaltz, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 4003–4009; b) Z. Han, Z. Wang, X. Zhang, K. Ding, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5345–5349; *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 5449–5453; c) F. Chen, T. Wang, Y. He, Z. Ding, Z. Li, L. Xu, Q.-H. Fan, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 1109–1113; d) F. Chen, Z. Ding, Y. He, J. Qin, T. Wang, Q.-H. Fan, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 5248–5257.
- [11] Kürzlich erschienene Beiträge zur asymmetrischen Katalyse mit Disulfonimidinen: a) M. van Gemmeren, F. Lay, B. List, *Aldrichimica Acta* **2014**, *47*, 3–13; ausgewählte Anwendungen: b) P. García-García, F. Lay, P. García-García, C. Rabalakos, B. List, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4363–4366; *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 4427–4430; c) L. Ratjen, P. García-García, F. Lay, M. E. Beck, B. List, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 754–758;
- [12] Asymmetrische Torgov-Cyclisierung: a) S. Prévost, N. Dupré, M. Leutzsch, Q. Wang, V. Wakchaure, B. List, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 8770–8773; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 8915–8918; For other examples, see: b) H. He, L.-Y. Chen, W.-Y. Wong, W.-H. Chan, A. W. M. Lee, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 4181–4184; c) L.-Y. Chen, H. He, W.-H. Chan, A. W. M. Lee, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 7141–7147; d) M. Treskow, J. Neudörfl, R. Giernoth, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 3693–3697.
- [13] a) K. B. Hansen, T. Rosner, M. Kubryk, P. G. Dormer, J. D. Armstrong, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4935–4938; b) F. Chen, Z. Ding, J. Qin, T. Wang, Y. He, Q.-H. Fan, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4348–4351; c) N. Mittal, D. X. Sun, D. Seidel, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1012–1015.
- [14] a) P.-C. Yan, G.-L. Zhu, J.-H. Xie, X.-D. Zhang, Q.-L. Zhou, Y.-Q. Li, W.-H. Shen, D.-Q. Che, *Org. Process Res. Dev.* **2013**, *17*, 307–312, zit. Lit.; b) C. M. Spencer, S. Noble, *Drugs Aging* **1998**, *13*, 391–411.
- [15] R. Rao, M. P. Shewalkar, R. Nandipati, J. S. Yadav, M. Khagga, D. B. Shinde, *Synth. Commun.* **2012**, *42*, 589–598, zit. Lit.
- [16] Übersichtsartikel über die pharmakologischen und klinischen Eigenschaften: R. Bayer, R. Mannhold, *Pharmatherapeutica* **1987**, *5*, 103–136.

Eingegangen am 4. Mai 2015

Online veröffentlicht am 14. August 2015