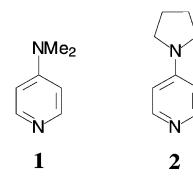
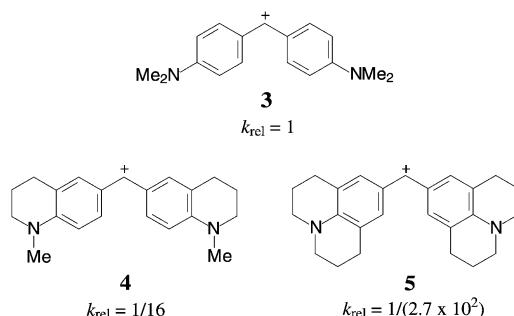


erhöhte katalytische Aktivität von 4-(Dialkylamino)pyridinen, deren 4-Aminogruppe durch Ringschluss zum Pyridinring konformativ fixiert ist.



Aus früheren Arbeiten war bekannt, dass 4-Pyrrolidinopyridin (PPY, 2)^[3a,8,9] ein wirksamerer Acylierungskatalysator als DMAP ist. Offensichtlich hängt die katalytische Aktivität von der Stabilisierung des *N*-Acylpyridinium-Ions durch Wechselwirkung mit dem freien Elektronenpaar der 4-Aminogruppe ab.^[10] Eine Verbesserung dieser Wechselwirkung sollte daher mit einer Erhöhung der Katalyseleistung einhergehen.

Von 4,4'-Bis(dialkylamino)benzhydryl-Kationen ist bekannt, dass die Einbindung des Stickstoffatoms in ein konformativ fixiertes Ringsystem deutlich besser stabilisierte Kationen liefert.^[11] Dies wird durch die Reihe der Benzhydryl-Kationen **3–5** illustriert (Schema 1), in der das Bisjulo-



Schema 1. Relative Reaktivitäten von Benzhydryl-Kationen, abgeleitet aus den Geschwindigkeitskonstanten ihrer Reaktionen mit π -Nucleophilen (20°C).^[11]

Hoch aktiver Acylierungskatalysator

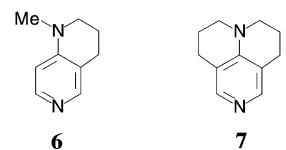
Steigerung der katalytischen Aktivität von 4-(Dialkylamino)pyridinen durch konformative Fixierung**

Markus R. Heinrich, Heike Sabine Klisa, Herbert Mayr, Wolfgang Steglich* und Hendrik Zipse

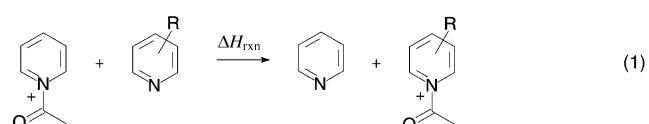
Professor Heinrich Nöth zum 75. Geburtstag gewidmet

4-(Dimethylamino)pyridin (DMAP, **1**) wurde vor über 30 Jahren als hoch wirksamer nucleophiler Katalysator zur Gruppenübertragung in die Synthesekemie eingeführt^[1,2] und hat sich seitdem als Standardreagens^[3] für Acylierungen, Veresterungen,^[4] Makrolactonisierungen^[5] und Silylierungen,^[6] um nur einige Anwendungen zu nennen, bewährt. In den vergangenen Jahren hat DMAP verschiedenen Arbeitsgruppen als Grundlage für die Entwicklung chiraler Acylierungskatalysatoren gedient.^[7] Wir berichten nun über die

lidinyl-Derivat **5** etwa 300-mal weniger elektrophil ist als das einfache Bisdimethylamino-Derivat **3**. Wir schlossen daraus, dass eine konformativ fixierte Verbunden mit dem positiven induktiven Effekt der *meta*-Alkylgruppe sich in ähnlicher Weise auf die entsprechenden 4-(Dialkylamino)pyridine auswirken sollte, weil die Erhöhung der Elektronendichte am Pyridinstickstoffatom eine Stabilisierung des *N*-Acylpyridinium-Ions bewirkt. Für unsere Studie verwendeten wir die 4-(Dialkylamino)pyridine **6** und **7**.



Die höhere Stabilität der von **6** und **7** abgeleiteten *N*-Acyl-Zwischenstufen lässt sich durch Berechnung der Reaktionsenthalpie für den Acetyltransfer gemäß Gleichung (1)



[*] Prof. Dr. W. Steglich, Dr. M. R. Heinrich, H. S. Klisa, Prof. Dr. H. Mayr, Prof. Dr. H. Zipse
 Department Chemie, Ludwig-Maximilians-Universität München
 Butenandtstraße 5–13, 81377 München (Deutschland)
 Fax: (+49) 89-2180-77756
 E-mail: wos@cup.uni-muenchen.de

[**] Wir danken Sabine Voss für wertvolle experimentelle Unterstützung.
 Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.angewandte.de> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.

bestätigen. Zu diesem Zweck wurden für mehrere DMAP-Derivate auf dem B3LYP/6-311 + G(d,p)//B3LYP/6-31G(d)-Niveau Reaktionsenthalpien bei 298 K berechnet,^[12] wobei negative Werte einer besseren Stabilisierung der Acetylgruppe als beim Pyridin entsprechen (Tabelle 1). Wie erwar-

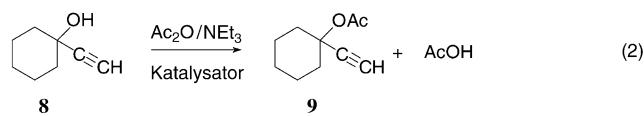
Tabelle 1: Berechnete Reaktionsenthalpien ΔH_{rxn} für die Acetyltransferreaktion (1) und experimentelle Halbwertszeiten $t_{1,2}$ für die Referenzreaktion (2).

	DMAP (1)	PPY (2)	6	7
ΔH_{rxn} [kJ mol ⁻¹]	-82.1	-93.1	-96.0	-108.9
$t_{1,2}$ [min]	151	69	63	26

tet, erhielt man für DMAP eine stark negative Reaktionsenthalpie. Dies bestätigt die Ausnahmestellung dieses Katalysators vom Blickpunkt der Stabilität der Acylzwischenstufe aus. Negativere Reaktionsenthalpien von 11 bis 14 kJ mol⁻¹ wurden für das einfach anellierte DMAP-Derivat **6** und für 4-Pyrrolidinopyridin (**2**) erhalten. Die Anellierung eines weiteren sechsgliedrigen Ringes (**7**) vermindert die Reaktionsenthalpie um 27 kJ mol⁻¹. Diese Resultate lassen erwarten, dass das DMAP-Derivat **7** ein deutlich besserer Acylierungskatalysator ist als DMAP selbst oder sogar 4-Pyrrolidinopyridin.

Das Pyridonaphthyridin-Derivat **7** war bereits bekannt^[13] und wurde aus 1,6-Naphthyridin in vier Schritten nach der Literaturvorschrift hergestellt.^[13b] Das bicyclische Analogon **6** wurde durch Reaktion von *ortho*-lithiertem 4-(*tert*-Butoxy-carbonylamino)pyridin^[7e] mit 1-Chlor-3-iodpropan und Reduktion des entstehenden Boc-Derivates^[14] mit Diisobutylaluminiumhydrid synthetisiert.^[15]

Um die katalytische Wirksamkeit der 4-Aminopyridine **1**, **2**, **6** und **7** zu testen, wurde die Acylierung von 1-Ethinylcyclohexanol (**8**) mit Acetanhydrid und Triethylamin als Hilfsbase in CDCl₃ bei 20°C als Standardreaktion untersucht [Gl. (2)].^[3a] Der Ablauf der Reaktion wurde unter den



in Abbildung 1 angegebenen Bedingungen anhand der Zunahme des CH₃CO-Signals von **9** im ¹H-NMR-Spektrum verfolgt. Die erhaltenen Ergebnisse sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Die Resultate zeigen, dass das Einbinden der 4-Aminogruppe in einen Sechsring (**6**) eine Erhöhung der katalytischen Aktivität bewirkt, die der beim Wechsel von **1** zu **2** entspricht. Die Fixierung durch zwei Sechsringe (**7**) führt zu einer Verbesserung der Aktivität um das Sechsfache gegenüber DMAP (**1**). Verbindung **7** übertrifft sogar PPY (**2**), den bisher wirksamsten bekannten Katalysator, um den Faktor 2.5. Wie aus Abbildung 1 ersichtlich, ist die durch **7** katalysierte Acylierung des sterisch gehinderten Alkohols **8** bereits nach 2–3 h beendet, während die mit DMAP oder PPY katalysierten Reaktionen noch längst nicht abgeschlossen sind.^[16]

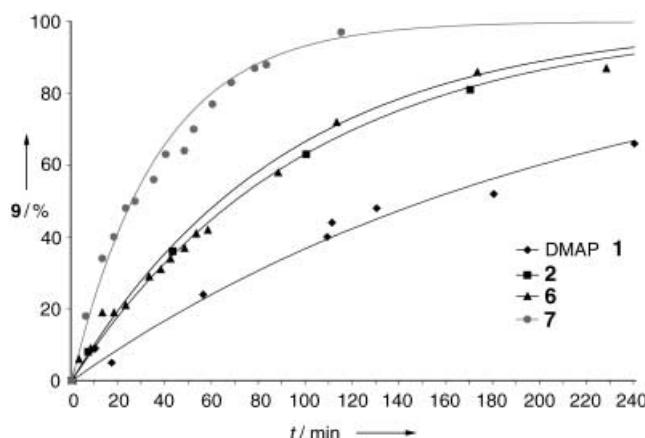


Abbildung 1. Acylierung von **8** ($c=0.2 \text{ mol L}^{-1}$) mit Ac₂O ($c=0.4 \text{ mol L}^{-1}$) in Gegenwart von NEt₃ ($c=0.6 \text{ mol L}^{-1}$) und verschiedenen 4-(Dialkylamino)pyridin-Katalysatoren ($c=0.02 \text{ mol L}^{-1}$) (CDCl₃, 20°C).

Zusammenfassend sei festgestellt, dass es möglich ist, nucleophile Acylierungskatalysatoren zu entwickeln, die in ihrer Wirksamkeit das beliebte DMAP deutlich übertreffen. Verbindungen wie **7** sind von potenziellem Wert für Acylierungen, die bei Verwendung der weniger aktiven Katalysatoren **1** und **2** wegen unerwünschter Nebenreaktionen nur mit geringer Ausbeute verlaufen. Darüber hinaus stellt das anellierte Derivat **7** ein starres, hoch reaktives Grundgerüst zum Aufbau einer neuen Generation chiraler DMAP-Derivate zur Verfügung.

Eingegangen am 2. Juli 2003 [Z52289]

Stichwörter: Ab-initio-Rechnungen · Acylierungen · Dimethylaminopyridin · Reaktionskinetik

- [1] a) W. Steglich, G. Höfle, *Angew. Chem.* **1969**, *81*, 1001; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1969**, *8*, 981; b) G. Höfle, W. Steglich, *Synthesis* **1972**, 619–621.
- [2] Kinetischer Nachweis der hohen katalytischen Aktivität von DMAP bei der Benzoylierung von Arylaminen: L. M. Litvinenko, A. I. Kirchenko, *Dokl. Akad. Nauk SSSR Ser. Khim.* **1967**, *176*, 97–100.
- [3] Übersichten: a) G. Höfle, W. Steglich, H. Vorbrüggen, *Angew. Chem.* **1978**, *90*, 602–615; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1978**, *17*, 569–583; b) E. F. V. Scriven, *Chem. Soc. Rev.* **1983**, *12*, 129–161; c) A. Hassner in *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, Vol. 3 (Hrsg.: L. A. Paquette), Wiley, Chichester, **1995**, S. 2022–2024.
- [4] a) B. Neises, W. Steglich, *Angew. Chem.* **1978**, *90*, 556–557; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1978**, *17*, 552; b) A. Hassner, V. Alexanian, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 4475–4478.
- [5] a) J. Inanaga, K. Hirata, H. Saeki, T. Katsuki, M. Yamaguchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 1989–1993; b) E. P. Boden, G. E. Keck, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2394–2395.
- [6] S. K. Chaudhary, O. Hernandez, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 99–102.
- [7] a) E. Vedejs, X. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1809–1810; b) J. C. Ruble, G. C. Fu, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7230–7231; c) T. Kawabata, M. Nagato, K. Takasu, K. Fuji, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 3169–3170; d) B. Tao, J. C. Ruble, D. A. Hoic, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5091–5092; e) A. C. Spivey, T.

- Fekner, S. E. Spey, H. Adams, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 9430–9443, zit. Lit.; f) A. C. Spivey, T. Fekner, S. E. Spey, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3154–3159; g) A. C. Spivey, A. Maddaford, T. Fekner, A. J. Redgrave, C. S. Frampton, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **2000**, 3460–3468; h) G. C. Fu, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 412–420, zit. Lit.; i) A. C. Spivey, A. Maddaford, T. Fekner, D. P. Leese, A. J. Redgrave, C. S. Frampton, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **2001**, 1785–1794; j) G. Priem, B. Pelotier, S. J. F. Macdonald, M. S. Anson, I. B. Campbell, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3844–3848; k) S. France, D. J. Guerin, S. J. Miller, T. Lectka, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2985–3012.
- [8] W. Steglich, G. Höfle, *Tetrahedron Lett.* **1970**, *54*, 4727–4730.
- [9] A. Hassner, L. R. Krepki, V. Alexanian, *Tetrahedron* **1978**, *34*, 2069–2076.
- [10] Vgl. die analogen Effekte in der Enamin-Reihe: a) S. Hünig, H. Hoch, *Fortschr. Chem. Forsch.* **1970**, *14*, 235–293; b) B. Kempf, N. Hampel, A. R. Ofial, H. Mayr, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 2209–2218.
- [11] a) H. Mayr, T. Bug, M. F. Gotta, N. Hering, B. Irrgang, B. Janker, B. Kempf, R. Loos, A. R. Ofial, G. Remennikov, H. Schimmel, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9500–9512; b) H. Mayr, B. Kempf, A. R. Ofial, *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 66–77.
- [12] Alle Strukturen wurden erst auf dem B3LYP/6-31G(d)-Niveau optimiert. Die Berechnung von Nullpunktsschwingungsenergien und thermochemischen Korrekturen zu Enthalpien bei 298 K wurden auf dem gleichen Theorieniveau durchgeführt und basieren auf der Näherung des harmonischen Oszillators und des starren Rotators. Einzelpunktberechnungen der Energie wurden dann auf dem B3LYP/6-311+G(d,p)-Niveau durchgeführt. Kombination der B3LYP/6-311+G(d,p)-Gesamtenergien mit den zuvor erhaltenen thermochemischen Daten ergeben die im Text zitierten „B3LYP/6-311+G(d,p)//B3LYP/6-31G(d)“-Enthalpien. Boltzmann-Mittelung der Enthalpien wurde für solche Systeme durchgeführt, die über mehr als eine energetisch günstige Konformation verfügen. Für alle Berechnungen wurde das Programmpaket Gaussian 98 (Rev. A.7)^[17] genutzt. Energetische Daten und Strukturparameter für Pyridin, die Pyridinbasen **1**, **2**, **6**, **7** und deren *N*-Acetyl-Derivate sind in den Hintergrundinformationen zusammengestellt.
- [13] a) K. Tsuda, S. Saeki, S. Imura, S. Okuda, Y. Sato, H. Mishima, *J. Org. Chem.* **1956**, *21*, 1481–1486; b) T. Sakamoto, N. Miura, Y. Kondo, H. Yamanaka, *Chem. Pharm. Bull.* **1986**, *34*, 2018–2023.
- [14] J. N. Reed, J. Rotchford, D. Strickland, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 5725–5728.
- [15] Die Synthese von **6** und die spektroskopischen Daten der Verbindungen **6** und **7** sind in den Hintergrundinformationen zu finden.
- [16] Die oft unterschätzte Bedeutung der Hilfsbase wird durch die Tatsache illustriert, dass die Halbwertszeit der durch **7** katalysierten Acetylierung von **8** von 151 auf 465 min ansteigt, wenn Pyridin anstelle von Triethylamin verwendet wird.
- [17] Gaussian 98 (Revision A.7), M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, V. G. Zakrzewski, J. A. Montgomery, R. E. Stratmann, J. C. Burant, S. Dapprich, J. M. Millam, A. D. Daniels, K. N. Kudin, M. C. Strain, O. Farkas, J. Tomasi, V. Barone, M. Cossi, R. Cammi, B. Mennucci, C. Pomelli, C. Adamo, S. Clifford, J. Ochterski, G. A. Petersson, P. Y. Ayala, Q. Cui, K. Morokuma, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. Cioslowski, J. V. Ortiz, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. Gomperts, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, C. Gonzalez, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. G. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, J. L. Andres, M. Head-Gordon, E. S. Replogle, J. A. Pople, Gaussian, Inc., Pittsburgh, PA, **1998**.