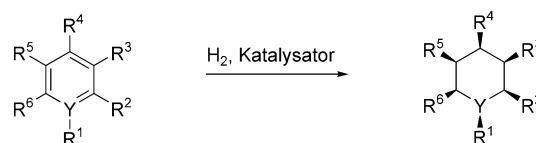


## Effiziente asymmetrische Hydrierung von Pyridinen\*\*

Frank Glorius,\* Nick Spielkamp, Sigrid Holle,  
Richard Goddard und Christian W. Lehmann

Prof. H. Martin R. Hoffmann zum 70. Geburtstag gewidmet

Die katalytische asymmetrische Hydrierung ist wegen ihrer oft konkurrenzlos hohen Effizienz und Selektivität<sup>[1]</sup> zu einer Schlüsseltechnologie in Forschung<sup>[2]</sup> und industrieller Produktion<sup>[3]</sup> geworden. Allerdings gibt es noch keine zufriedenstellende Lösung für die asymmetrische Hydrierung aromatischer und heteroaromatischer Substrate entsprechend Schema 1,<sup>[4]</sup> obwohl diese Verbindungen leicht verfü-



**Schema 1.** Stereoselektive Hydrierung (hetero)aromatischer Verbindungen ( $YR^1 = CR^1, N$ ).

bar sind und sich die Möglichkeit zum gleichzeitigen Aufbau mehrerer Stereozentren bietet. Wir beschreiben eine effiziente auxiliarvermittelte Methode für die asymmetrische Hydrierung substituierter Pyridine ( $YR^1 = N$ ),<sup>[5]</sup> die die stereoselektive Synthese von Piperidinen<sup>[6]</sup> mit bis zu vier neuen Stereozentren in nur einem Reaktionsschritt ermöglicht (Schema 2 a).

Die Hydrierung von Pyridinen mithilfe heterogener Katalysatoren wird meist unter sauren Bedingungen durchgeführt.<sup>[7]</sup> Protonierung aktiviert die Pyridine für die Hydrierung und hebt die Katalysator vergiftende Wirkung der gebildeten Piperidine auf. Wir vermuteten, dass die Einpunkt-Anknüpfung von chiralen Oxazolidinonen **4**<sup>[8]</sup> in der 2-Position von Pyridinen für die Auxiliareinführung günstig ist (Schema 2 a). Obwohl Konformation **2** für unprotonierte

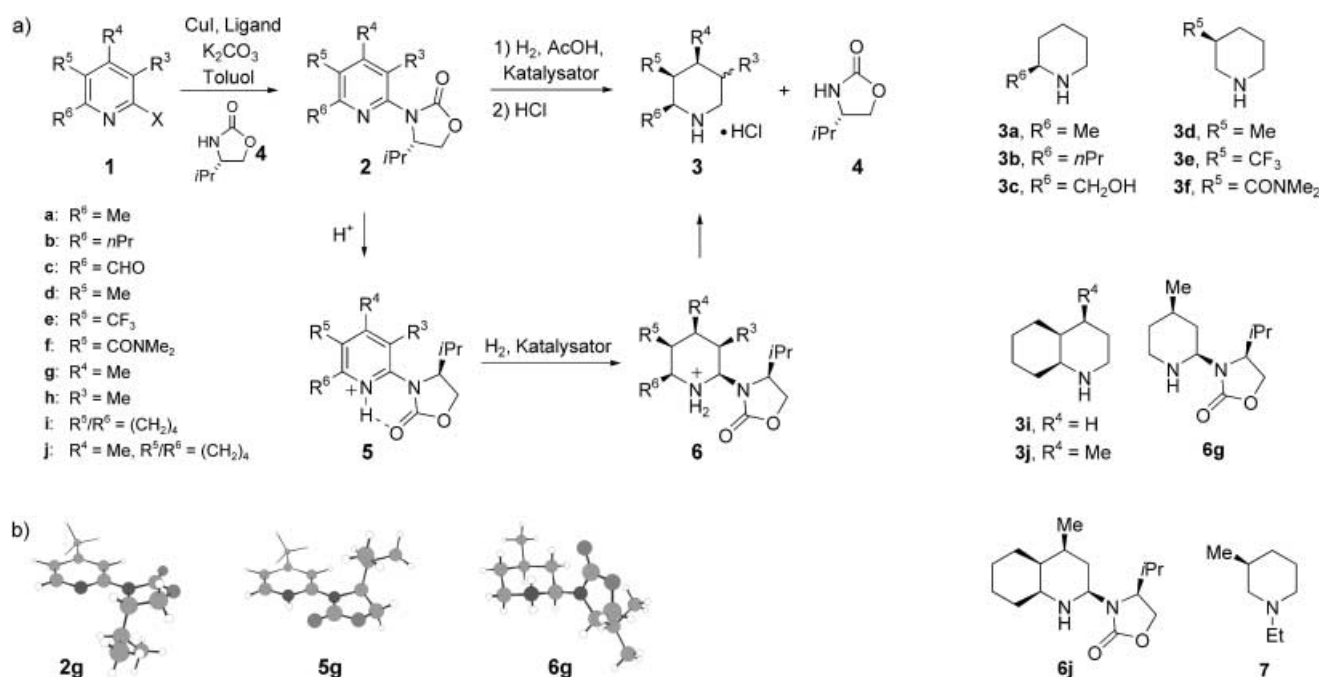
[\*] Dr. F. Glorius, N. Spielkamp, S. Holle, Dr. R. Goddard,\*  
Dr. C. W. Lehmann\*  
Max-Planck-Institut für Kohlenforschung  
Kaiser-Wilhelm-Platz 1, 45470 Mülheim an der Ruhr (Deutschland)  
Fax: (+49) 208-306-2994  
E-mail: glorius@mpi-muelheim.mpg.de

[\*] Röntgenstrukturanalysen

[\*\*] Wir danken Prof. A. Fürstner für seine großzügige Unterstützung, dem Bundesministerium für Bildung und Forschung und dem Fonds der chemischen Industrie für finanzielle Förderung (Liebig-Stipendium für F.G.), S. Ruthe, F. Kohler und Dr. D. Belder für zahlreiche *ee*-Bestimmungen sowie Merck KGaA und Heraeus für Chemikalienspenden.



Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.angewandte.de> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.



**Schema 2.** a) Synthese und asymmetrische Hydrierung von oxazolidinonsubstituierten Substraten **2** ( $\text{X} = \text{Br}, \text{Cl}$ ). b) DFT-berechnete Strukturen **2g** und **5g**<sup>[11]</sup> sowie röntgenographisch bestimmte Struktur **6g** (Chloridion zur Vereinfachung weggelassen).<sup>[12]</sup>

Pyridine wegen der Dipolmomentminimierung begünstigt ist, erzeugt die durch Protonierung erhaltene Wasserstoffbrücke zwischen den Pyridinium- und Oxazolidinonfragmenten die Konformation **5**, in der das Auxiliar ebenfalls koplant mit dem Pyridinring vorliegt, allerdings um  $180^\circ$  gedreht. Daher schirmt der *i*Pr-Substituent eine der diastereotopen  $\pi$ -Flächen des Pyridins ab, sodass Wasserstoff selektiv auf die gegenüberliegende Seite übertragen und dadurch das Aminoal **6** gebildet wird (Schema 2).<sup>[9,10]</sup>

Die Substrate **2** sind durch kupferkatalysierte Verknüpfung von Oxazolidinonen mit den entsprechenden 2-Brom- oder Chlorpyridinen leicht zugänglich (Schema 2a).<sup>[13]</sup> Erfreulicherweise ergab die Hydrierung des Pyridins **2d** in Essigsäure unter einer Wasserstoffatmosphäre von 100 bar mit  $\text{PtO}_2$  als Katalysator (*S*)-3-Methylpiperidin (**3d**) in 85% *ee*. Mit  $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$  als bestem Katalysator wurde **3d** in 98% *ee* erhalten (Tabelle 1, Nr. 4).<sup>[14]</sup> Dabei ist zu betonen, dass die Reaktion nicht mit der Bildung von Aminoal **6d** endet, sondern direkt Piperidin **3d** und Oxazolidinon **4** liefert. Offensichtlich kommt es unter den Reaktionsbedingungen zu einer spurlosen<sup>[15]</sup> Abspaltung des Auxiliars, wodurch Chiralitätstransfer und Freisetzung des Auxiliars in einem Schritt vereint werden. Durch Zugabe von Salzsäure kann das weniger lösliche Piperidiniumhydrochlorid **3d** von dem löslicheren Auxiliar **4** einfach mit Ether/Hexan-Gemischen abgetrennt werden. Hierbei wurde **3d** in 90% Ausbeute (98% *ee*) erhalten und **4** unverändert zurückgewonnen (93% Ausbeute, >99% *ee*), was das Recycling des Auxiliars ermöglicht.

Diese Methode für die stereoselektive Synthese von Piperidinen wurde erfolgreich auf zahlreiche Substrate angewendet, wobei das Analogon von **4** mit einem *t*Bu- statt des *i*Pr-Substituenten oft geringfügig bessere *ee*-Werte lieferte

**Tabelle 1:** Asymmetrische Hydrierung von oxazolidinonsubstituierten Pyridinen **2** entsprechend Schema 2.<sup>[a]</sup>

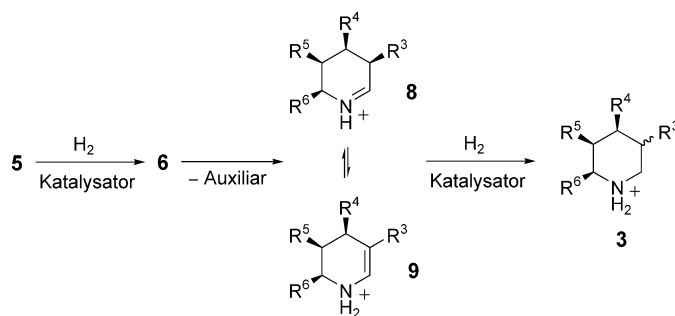
Nr.	2	Produkt (HCl-Form)	Kat.	<i>T</i> [°C]	<i>t</i> [h]	Ausb. [%]	<i>ee</i> <sup>[b]</sup> [%]
1	a	<b>3a</b>	$\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$	50	22	93	91
2	b <sup>[n]</sup>	<b>3b</b>	$\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$	40	22	95	95
3	c <sup>[c,n]</sup>	<b>3c</b>	$\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$	25	20	64 <sup>[d]</sup>	97
4	d	<b>3d</b>	$\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$	25, 65 <sup>[e]</sup>	24, 3 <sup>[e]</sup>	90	98
5	e <sup>[n]</sup>	<b>3e</b>	$\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$	25	26	93	95
6	f <sup>[n]</sup>	<b>3f</b>	$\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$	45	22	92	85
7 <sup>[f,g]</sup>	g	<b>6g</b>	$\text{PtO}_2$	25	20	87	>95:5 <sup>[h]</sup>
8	h	<b>3d</b>	Rh/C	25	72	100 <sup>[i]</sup>	4
9	i <sup>[n]</sup>	<b>3i</b>	Rh/Pd/C	40	22	94 <sup>[k]</sup>	96
10 <sup>[f]</sup>	j	<b>3j</b>	Rh/C	40, 75	24, 18	92 <sup>[k]</sup>	94
11	j	<b>6j</b>	Rh/Pd/C	40	40	63	>95:5 <sup>[h]</sup>
12 <sup>[l]</sup>	d	<b>7</b>	$\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$	25	22	87	93
13 <sup>[m]</sup>	d	<b>7</b>	$\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$	25	22	81	95

[a] Reaktionsbedingungen: 2 mmol Substrat, AcOH (0.13 M), 100 bar  $\text{H}_2$ .  
 [b] *ee* bestimmt durch GC-Analyse der *N*-Trifluoracetamid-derivate der Reaktionsrohprodukte. [c]  $\text{R}^6 = \text{CHO}$ . [d] Produkt als *N*-Boc-Derivat gereinigt. [e] 25 °C für 24 h, dann 65 °C für 3 h. [f] 150 bar  $\text{H}_2$ . [g] Konz. Salzsäure (6 Äquiv.) und MeOH als Lösungsmittel. [h] Diastereoselektivität bestimmt durch NMR. [i] Umsatz, bestimmt durch GC-MS. [k] *syn:anti* > 100:1. [l] MeCHO (4 Äquiv.) zugefügt. [m]  $\text{Ac}_2\text{O}$  (4 Äquiv.) zugefügt. [n] In diesen Fällen wurde als Katalysator das Analogon von **4** mit einem *t*Bu- statt des *i*Pr-Substituenten verwendet.

(Tabelle 1).<sup>[12]</sup> Substituenten in der 4-, 5- oder 6-Position des 2-oxazolidinonsubstituierten Pyridins erlauben den selektiven Aufbau der entsprechenden Stereozentren (Nr. 1–7). Selbst mehrere Stereozentren können erzeugt werden, wie

durch die fast quantitative Synthese di- und trisubstituierter Piperidine mit ausgezeichneten *ee*-Werten gezeigt werden konnte (Nr. 9, 10). Soweit uns bekannt ist, wurden erstmals drei Stereozentren durch hochselektive asymmetrische Hydrierung einer aromatischen Verbindung aufgebaut. Mildere Reaktionsbedingungen erlaubten zudem die stereoselektive Synthese (> 95:5) von Aminoal 6j, das sogar vier neue Stereozentren hat (Nr. 11). Weiterhin werden funktionelle Gruppen am Pyridinring toleriert (Nr. 3, 5–6). Die Komplexität der Hydrierung kann durch Additive wie Acetaldehyd oder Essigsäureanhydrid noch gesteigert werden, durch die 2d jeweils in das (*S*)-*N*-Ethylpiperidin 7 überführt wird (Nr. 12, 13).<sup>[16]</sup> Derzeit ist lediglich die 3-Substitution des Pyridinrings schwierig. Ein Methylsubstituent in 3-Position reduziert die Reaktivität des Substrats, vermutlich weil der Oxazolidinonring aus der Pyridinebene gedreht wird und somit beide  $\pi$ -Seiten abschirmt. Die Hydrierung von 2h führt zu einem fast racemischen Produkt (Nr. 8). Schließlich erlaubt unsere Methode die mühelose Synthese von Coniin (3b), dem giftigen Alkaloid des Schierlings, in exzellenter Ausbeute und mit hohem *ee* (Nr. 2).

Ein plausibler Reaktionsmechanismus ist in Schema 3 dargestellt. Die Sättigung des Pyridiniumrings von 5 führt zur stereoselektiven Synthese von 6. Dieses zerfällt in das



**Schema 3.** Plausibler Mechanismus der asymmetrischen Hydrierung zu Piperidiniumsalzen 3.

Oxazolidinon und das Iminiumsalz 8,<sup>[9]</sup> das im Gleichgewicht mit dem Enaminiumsalz 9 steht. Anschließende Hydrierung der entstehenden C-N- oder C-C-Doppelbindungen erzeugt 3 in hoher optischer Ausbeute. Dass 9h – bei diesem Mechanismus das Intermediat der Hydrierung von 2h – achiral ist, gibt eine weitere Erklärung für die Bildung des fast racemischen Produkts (Nr. 8).

Wir haben eine konzeptionell neue, praktikable und effiziente Methode für die Synthese optisch aktiver Piperidine entwickelt, die wichtige Struktureinheiten biologisch aktiver Verbindungen sind. Der Prozess macht Piperidine mit mehreren Stereozentren in sehr guten Ausbeuten und mit ausgezeichneter optischer Reinheit zugänglich. Unseres Wissens erlaubt dieser Prozess erstmalig hochselektiven Chiralitätstransfer und spurlose Abspaltung des unzersetzten chiralen Auxiliars unter identischen Reaktionsbedingungen. Zusätzlich können Piperidiniumhydrochlorid und Auxiliar leicht durch Extraktion voneinander getrennt und das Auxiliar wiederverwendet werden.

## Experimentelles

Repräsentative Versuchsvorschrift: Auf den Ausschluss von Feuchtigkeit oder Luft wurde nicht geachtet. Ein Gemisch aus feuchtem 20% Pd(OH)<sub>2</sub>/C (w/w, 140 mg), Substrat 2b (524 mg, 2 mmol) und Essigsäure (15 mL) wurde in einem Autoklaven unter Wasserstoffdruck (100 bar) bei 40°C 22 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde durch eine kurze Celiteschicht filtriert, die dann mit MeOH (15 mL) gewaschen wurde. Salzsäure (333  $\mu$ L, 4.0 mmol) wurde zur Lösung gegeben und das Lösungsmittel verdampft, bis keine Essigsäure mehr vorhanden war. Die GC-Analyse des *N*-Trifluoracetamidderivats dieses Rohprodukts ergab für 3b einen *ee*-Wert von 95%. Wiederholtes Waschen des verbliebenen Feststoffs mit MTBE/Hexan ergab Hydrochlorid 3b (310 mg, 95%, 96% *ee*) als weißen Feststoff. Die Waschphasen wurden zur Trockne eingengt und (*S*)-*t*Bu-oxazolidinon (251 mg, 88%) resultierte als weißer Feststoff. Alle Verbindungen wurden vollständig charakterisiert. Informationen zu den verwendeten Katalysatoren sind in den Hintergrundinformationen enthalten.

Eingegangen am 5. Februar 2004 [Z53942]

**Stichwörter:** Asymmetrische Synthesen · Chirale Auxiliare · Heterogene Katalyse · Hydrierungen · Piperidine

- [1] Zahlreiche Kriterien für Effizienz und Selektivität in der chemischen Synthese wurden definiert; siehe z.B.: a) „Atom economy“: B. M. Trost, *Science* **1991**, 254, 1471; b) „The ideal synthesis“: P. A. Wender, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 1; c) „Economy of steps“: A. Fürstner, *Synlett* **1999**, 1523; d) „Atom efficiency“: R. A. Sheldon, *Pure Appl. Chem.* **2000**, 72, 1233.
- [2] a) R. Noyori, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 2108; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2008; b) T. Ohkuma, M. Kitama, R. Noyori in *Catalytic Asymmetric Synthesis* (Hrsg.: I. Ojima), VCH, Weinheim, **2000**, S. 1; c) *Comprehensive Asymmetric Catalysis* (Hrsg.: E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto), Springer, Berlin, **1999**.
- [3] a) H.-U. Blaser, C. Malan, B. Pugin, F. Spindler, H. Steiner, M. Studer, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, 345, 103; b) W. S. Knowles, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 2096; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 1998.
- [4] Die wenigen beschriebenen hochenantioselektiven Hydrierungen heteroaromatischer Verbindungen führen nur zu einer teilweisen Aromatenhydrierung und erzeugen lediglich ein Stereozentrum: 2-Methylchinoxalin zu 2-Methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin: a) C. Bianchini, P. Barbaro, G. Scapacci, E. Farnetti, M. Graziani, *Organometallics* **1998**, 17, 3308; Indole zu Indolin: b) R. Kuwano, K. Sato, T. Kurokawa, D. Karube, Y. Ito, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 7614; Chinoline zu Tetrahydrochinolin: c) W.-B. Wang, S.-M. Lu, P.-Y. Yang, X.-W. Han, Y.-G. Zhou, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 10536. Für die diastereoselektive Hydrierung von *o*-Tolylsäure-Derivaten siehe: d) M. Besson, F. Delbecq, P. Gallezot, S. Neto, C. Pinel, *Chem. Eur. J.* **2000**, 6, 949.
- [5] Repräsentative stereoselektive Pyridinhydrierungen: diastereoselektiv: a) H. Steiner, P. Giannousis, A. Pische-Jacques, H.-U. Blaser, *Top. Catal.* **2000**, 13, 191; b) A. Solladié-Cavallo, C. Marsol, M. Yaakoub, K. Azyat, A. Klein, M. Roje, C. Suteu, T. B. Freedman, X. Cao, L. A. Nafie, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 7308; c) N. Douja, R. Malacea, M. Banciu, M. Besson, C. Pinel, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 6991; d) N. Douja, M. Besson, P. Gallezot, C. Pinel, *J. Mol. Catal. A* **2002**, 186, 145; e) L. Hegedus, V. Hada, A. Tungler, T. Mathe, L. Szepes, *Appl. Catal. A* **2000**, 201, 107 (der maximale *de*-Wert wurde auf 30% korrigiert, siehe Lit. [5d]); enantioselektiv: f) H.-U. Blaser, H. Hönig, M. Studer, C. Wedemeyer-Exl, *J. Mol. Catal. A* **1999**, 139, 253; g) M. Studer, C. Wedemeyer-Exl, F. Spindler, H.-U. Blaser, *Monatsh. Chem.*

- 2000, 131, 1335; h) S. A. Raynor, J. M. Thomas, R. Raja, B. F. G. Johnson, R. G. Bell, M. D. Mantle, *Chem. Commun.* **2000**, 1925.
- [6] Übersichtsartikel: a) P. M. Weintraub, J. S. Sabol, J. M. Kane, D. R. Borchering, *Tetrahedron* **2003**, 59, 2953; b) S. Laschat, T. Dickner, *Synthesis* **2000**, 1781.
- [7] P. N. Rylander, *Hydrogenation Methods*, Academic Press, New York, **1990**.
- [8] a) D. A. Evans, J. T. Shaw, *Actual. Chim.* **2003**, 35; b) D. A. Evans, A. S. Kim in *Chiral Reagents for Asymmetric Synthesis* (Hrsg.: L. A. Paquette), Wiley, New York, **2003**, S. 57; c) D. J. Ager, I. Prakash, D. R. Schaad, *Aldrichimica Acta* **1997**, 30, 3.
- [9] Es wird allgemein angenommen, dass Wasserstoffatome auf die  $\pi$ -Seite des Pyridiniumrings übertragen werden, die an den Katalysator adsorbiert ist. Die schrittweise Hydrierung kann zu teilweise hydrierten Verbindungen mit anderen Koordinationsgeometrien führen. Siehe: L. A. M. M. Barbosa, P. Sautet, *J. Catal.* **2003**, 217, 23.
- [10] In einigen Fällen kann die Hydrierung auf der Stufe des Aminals **6** angehalten werden, z.B. bei **6g** oder **6j**. Ihr synthetischer Nutzen wird derzeit untersucht.
- [11] Die DFT-Berechnungen von **2g** und **5g** werden durch die Ergebnisse der Röntgenstrukturanalysen von **2c** (CCDC-230262) und **5d/BF<sub>4</sub>** (CCDC-230264) gestützt.
- [12] Die absolute Stereochemie der Produkte wurde durch Vergleich der Drehwerte mit Literaturangaben (**3a**, **3b**, **3d**; *N*-Boc-Derivat von **3c**) sowie durch Röntgenstrukturanalyse von **3i** (CCDC-230263), **6g** (CCDC-230265), **6j** (CCDC-230266) und **7** (CCDC-230267) nachgewiesen. CCDC 230262–230267 enthalten die ausführlichen kristallographischen Daten zu dieser Veröffentlichung. Die Daten sind kostenlos über [www.ccdc.cam.ac.uk/conts/retrieving.html](http://www.ccdc.cam.ac.uk/conts/retrieving.html) erhältlich (oder können bei folgender Adresse in Großbritannien angefordert werden: Cambridge Crystallographic Data Centre, 12 Union Road, Cambridge CB21EZ; Fax: (+44) 1223-336-033; oder [deposit@ccdc.cam.ac.uk](mailto:deposit@ccdc.cam.ac.uk)).
- [13] Die Reaktionsbedingungen ähneln den von Buchwald et al. für die Amidierung von Arylhalogeniden entwickelten: A. Klapars, X. Huang, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 7421. Unsere allgemeine Vorschrift (CuI, Ligand, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Toluol, 140°C) unterscheidet sich in der Wahl des optimalen Liganden: während weniger reaktive Substrate der Verwendung von *N,N'*-Dimethylethylendiamin bedurften, war Phenanthrolin für reaktivere Substrate geeigneter.
- [14] Katalysatorvergleich in AcOH, 100 bar H<sub>2</sub>, 20 h (Katalysator [% Umsatz des Substrats, % *ee*): 5 % Ru/C [15, n.b.], PtO<sub>2</sub> [100, 85], 10 % Pt/C [100, 85], 5 % Rh/C [100, 86], 0.5 % Rh/4.5 % Pd/C [100, 94], 10 % Pd/C [100, 97], 20 % Pd(OH)<sub>2</sub>/C [100, 98]. In allen Fällen wurde hauptsächlich das (*S*)-Enantiomer gebildet.
- [15] Die Abspaltung eines chiralen Auxiliars hinterlässt häufig eine unerwünschte funktionelle Gruppe, während in diesem Fall eine C-H-Bindung im Produkt erzeugt wird. Gebräuchlich ist der Ausdruck „spurlose Abspaltung“ („traceless cleavage“) im Zusammenhang mit spurlosen Linkern (traceless linkers): S. Bräse, S. Dahmen, *Chem. Eur. J.* **2000**, 6, 1899.
- [16] Während die Umsetzung mit Acetaldehyd als reduktive Aminierung interpretiert werden kann, ist die Reaktion mit Essigsäureanhydrid noch nicht richtig verstanden, da Amide unter den Reaktionsbedingungen scheinbar toleriert werden (siehe Tabelle 1, Nr. 6).