

# Nucleophile Katalyse durch 4-(Dialkylamino)pyridine neu aufgerollt: Optimierung von Reaktivität und Selektivität

Alan C. Spivey\* und Stellios Arseniyadis

## Stichwörter:

Asymmetrische Katalyse · N-Liganden · Nucleophile Katalyse · Organokatalyse · Veresterungen

4-(Dimethylamino)pyridin (4-DMAP, **1**) ist ein häufig verwendeter Katalysator für die Veresterung von Alkoholen durch Säureanhydride und für eine Reihe anderer synthetisch nützlicher Umwandlungen, bei denen Acylgruppen übertragen werden.<sup>[1,2]</sup> Seine katalytischen Eigenschaften wurden erstmals in den späten 60er Jahren beschrieben,<sup>[3,4]</sup> und die Anwendung von **1** und ähnlichen Verbindungen, einschließlich polymerer Varianten,<sup>[5]</sup> in der Synthese wurde mehrfach zusammengefasst.<sup>[6–9]</sup> Ziel aktueller Studien ist die Entwicklung von enantiomerenreinen chiralen 4-(Dialkylamino)pyridinen für die kinetische Racematspaltung von Alkoholen und für ähnliche enantioselektive Umwandlungen.<sup>[10,11]</sup> In diesem Zusammenhang wurden der detaillierte Mechanismus der Katalyse durch 4-(Dialkylamino)pyridine und die Faktoren, die ihre Reaktivität beeinflussen, erneut einer gründlichen Prüfung unterzogen. Im Besonderen berichteten Steglich et al.,<sup>[12]</sup> dass das Pyridonaphththyridin **3** das katalytisch aktivste 4-DMAP-Analogon ist, das bislang für die Acetylierung tertiärer Alkohole zur Verfügung steht. Des Weiteren belegte eine Arbeit von Kattnig und Albert<sup>[13]</sup> die Schlüsselrolle des Anions und der allgemeinen Basenkatalyse bei der Regulierung der Geschwindigkeit

und der Regioselektivität der Polyol-Acetylierung durch **1** (Schema 1).

In Anbetracht dieser Ergebnisse unterziehen wir den Mechanismus der Veresterung in Gegenwart von 4-(Dialkylamino)pyridinen als Katalysatoren einer erneuten detaillierten Untersuchung. Dabei wird deutlich werden, wie komplex dieser scheinbar einfache Prozess ist.

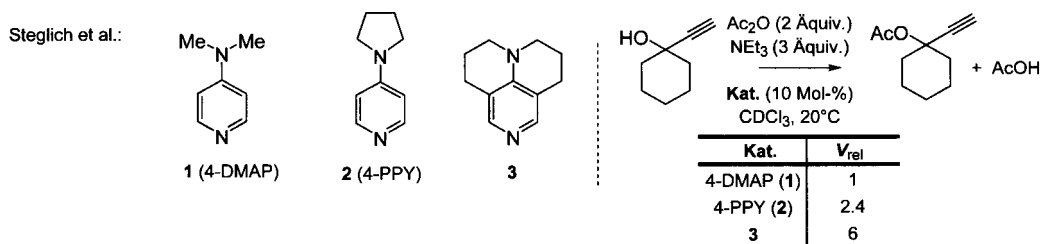
Pyridin und in 4-Stellung substituierte Pyridin-Derivative wirken in der Alkoholveresterung hauptsächlich als nucleophile und weniger als allgemein basische Katalysatoren. Diese Aussage folgt daraus, dass bei 2-Alkyl-Substitution ein drastischer Rückgang der Aktivität beobachtet wird – trotz eines nur schwachen Effekts auf die  $pK_a$ -Werte. Dass eine solche sterisch bedingte Inhibierung charakteristisch für die nucleophile Katalyse ist, wurde erstmals durch Arbeiten von Gold und Jefferson in den frühen 50er Jahren gezeigt, die über die Hydrolyse von  $Ac_2O$  mit methylsubstituierten Pyridinen berichteten.<sup>[14,15]</sup> Der Effekt wurde durch Litvinenko et al. 1981 für die katalytische Benzoylierung von Benzylalkohol mit Benzoylchlorid ( $BzCl$ ) quantifiziert (Schema 2).<sup>[16]</sup> Diese Arbeit bestätigte nicht nur die nucleophile Natur der Katalysators, sondern auch die besonders hohe katalytische Aktivität von **1** (Beschleunigung der nichtkatalysierten Reaktion um den Faktor  $3.4 \times 10^8$ ).

Die hohe katalytische Aktivität von **1** war zuvor von Litvinenko und Kirichenko bei der Benzoylierung von 3-Chloranilin bemerkt worden,<sup>[3]</sup> und in der Folge konnten Steglich und Höfle unabhängig davon zeigen, dass **1** sogar

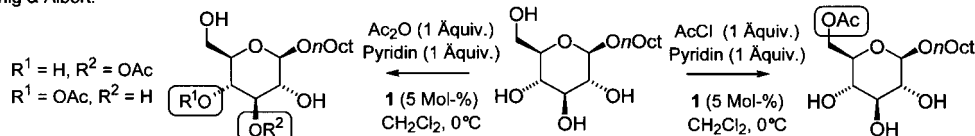
die Veresterung von sterisch gehinderten tertiären Alkoholen mit  $Ac_2O$  ermöglicht.<sup>[4]</sup>

Veresterungen von tertiären Alkoholen sind verhältnismäßig langsam und hängen besonders stark von sterischen Einflüssen ab. Diese Reaktionen erwiesen sich daher als nützlich zur Untersuchung von Struktur-Aktivitäts-Beziehungen für katalytische Umsetzungen in Gegenwart von 4-DMAP-Analoga. Hierbei fanden Hassner et al., dass 4-Pyrrolidinopyridin (4-PPY, **2**) bei der Acetylierung von 1-Methylcyclohexanol mit  $Ac_2O$  der wirksamste Katalysator aus einer Reihe von 4-Aminopyridin-Derivaten (einschließlich **1**) war (Schema 3).<sup>[17]</sup> Die Autoren bemerkten das Fehlen einer Korrelation zwischen dem  $pK_a$ -Wert und der katalytischen Aktivität und schlugen demnach vor, dass die relativen Aktivitäten der Katalysatoren die Stabilitäten der jeweils gebildeten Acylpyridinium-Intermediate widerspiegeln. Das mechanistische Szenario umfasst die Bildung dieser Salze durch Gleichgewichtseinstellung, der sich eine geschwindigkeitsbestimmende Reaktion mit dem Alkohol anschließt (Schema 4). Zusätzlich wurde festgestellt, dass die katalytische Aktivität von 4-Aminopyridin-Derivaten [4-Pyrrolidino(**2**) > 4-Dimethylamino(**1**) > 4-Piperidino(**5**) > 4-Morpholino(**7**)] dem Gang der Reaktivität der von Cyclohexanon abgeleiteten Enamine in Reaktionen mit Elektrophilen entspricht.<sup>[18–24]</sup> Die Reihenfolge wurde mit einer Balance aus stereoelektronischen ( $n_N \rightarrow \pi^*_{C=C}$ ) und sterischen Effekten ( $A^{1,3}$ -Spannung) erklärt. Diese Effekte bestimmen, mit welcher Effizienz die freien Elek-

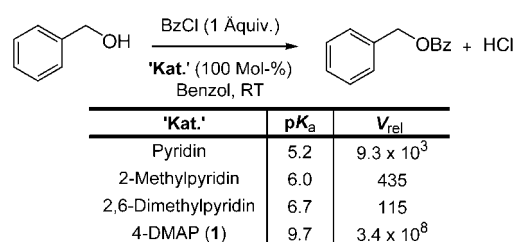
[\*] Dr. A. C. Spivey, S. Arseniyadis  
Department of Chemistry  
South Kensington Campus  
Imperial College  
London SW7 2AZ (Großbritannien)  
Fax: (+44) 20-7594-5841  
E-mail: a.c.spivey@imperial.ac.uk



Kattnig & Albert:

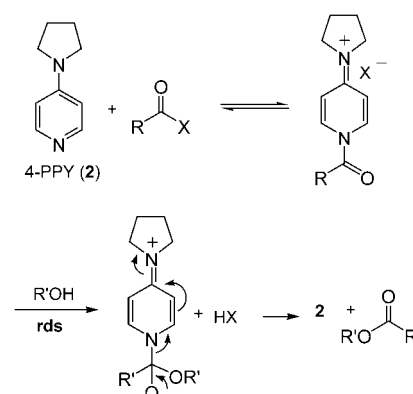


**Schema 1.** Relative Geschwindigkeiten ( $v_{rel}$ ) der Acetylierung von 1-Ethynylcyclohexanol mit  $\text{Ac}_2\text{O}$ , katalysiert durch 4-DMAP (1), 4-Pyrrolidinopyridin (4-PPY, 2) und das Pyridonaphthyridin 3.<sup>[12]</sup> Angegeben ist auch die Regioselektivität der durch 1 katalysierten Acetylierung von Octyl- $\beta$ -D-glucopyranosid mit  $\text{AcCl}$ /Pyridin oder mit  $\text{Ac}_2\text{O}$ /Pyridin.<sup>[13]</sup>



**Schema 2.** Durch Pyridin-Derivate katalysierte Benzoylierung von Benzylalkohol mit Benzoylchlorid ( $\text{BzCl}$ ).<sup>[19]</sup>

ihrer katalytischen Aktivität (siehe Schema 3).<sup>[17]</sup> Daraus wurde geschlossen, dass das Ausmaß der durch den Pyridyrling vermittelten elektronischen Wechselwirkung zwischen dem freien Elektronenpaar des exocyclischen Stickstoffatoms und der Carbonylfunktion ein entscheidender Faktor bei der Stabilisierung des Acylpyridinium-Intermediates ist.

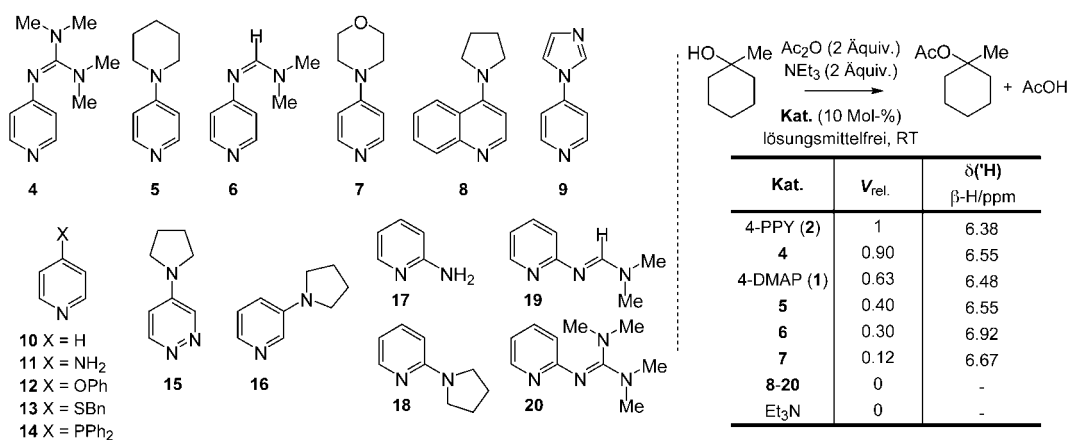


**Schema 4.** Mechanismus der nucleophil katalysierten Alkoholveresterung nach Hassner et al.<sup>[17]</sup> rds = geschwindigkeitsbestimmender Schritt (rate-determining step).

tronenpaare der Enamin-Stickstoffatome mit den C-C-Doppelbindungen wechselwirken. Wie in Analogie zur Enamin-Serie<sup>[19]</sup> festgestellt wurde, existiert eine qualitative Korrelation zwischen dem Grad der Abschirmung der „pyridylischen“  $\beta$ -Wasserstoffatome in den  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren der katalytisch aktiven 4-Aminopyridin-Derivate und

Ausgehend von dieser Analyse entwickelten Steglich et al. kürzlich das Pyridonaphthyridin 3 (Schema 1).<sup>[12]</sup> In vorangehenden Studien hatten Mayr et al. eine Skala erarbeitet, mit der der Einfluss einer 4-Dialkylamino-Substitution auf die Reaktivität des Benzhydrylkations quantifiziert werden kann. Insbesondere wurde anhand der relativen

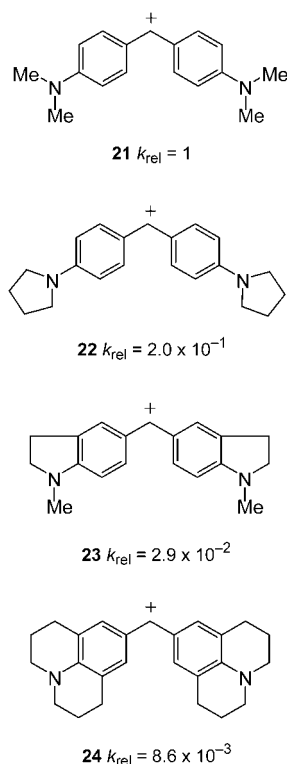
Reaktivitäten, z.B. in Reaktionen mit dem Danishefsky-Dien, gezeigt, dass „konformativ fixierte“ Kationen wie **23** und **24** deutlich besser stabilisiert sind



**Schema 3.** Durch Pyridine und verwandte Azine katalysierte Acetylierung von 1-Methylcyclohexanol mit  $\text{Ac}_2\text{O}$ .<sup>[17]</sup>

als die Dimethylamino- (**21**) bzw. Pyrolidino-Analoga (**22**) (Schema 5).<sup>[25,26]</sup>

Da das tricyclische Gerüst in **24** die wirksamste elektronische Wechselwirkung zwischen den freien Elektronen-



**Schema 5.** Relative Reaktivitäten von Benzhydryl-Kationen in Reaktionen mit dem Danishefsky-Dien als Maß für die Fähigkeit der 4-Dialkylaminogruppe, an der  $n_{\text{N}} \rightarrow \pi_{\text{C}=\text{C}}$ -Überlappung teilzunehmen.<sup>[26]</sup>

paaren der Amin-Stickstoffatome und dem kationischen Zentrum erlaubt, wurde vorausgesagt, dass das Pyridonaphthyridin **3** hochgradig stabilisierte Acylpyridinium-Salze bildet und folglich ein besonders wirksamer nucleophiler Acylierungskatalysator sein sollte. Darüber hinaus untermauerten Dichtefunktionalrechnungen der Reaktionsenthalpien für die Acetylübertragung vom Pyridin auf **3** die erwartete Stabilität des Acetylpyridinium-Salzes von **3**. Schließlich wurde gezeigt, dass **3** das katalytisch aktivste 4-DMAP-Analogon ist, das bisher erhalten wurde, und die Acetylierung von 1-Ethynylcyclohexanol mit  $\text{Ac}_2\text{O}$  und in Gegenwart von  $\text{Et}_3\text{N}$  als Hilfsbase sechsmal schneller katalysiert als **1** (Schema 1).

Diese Ergebnisse haben eine große praktische Bedeutung für die Vereste-

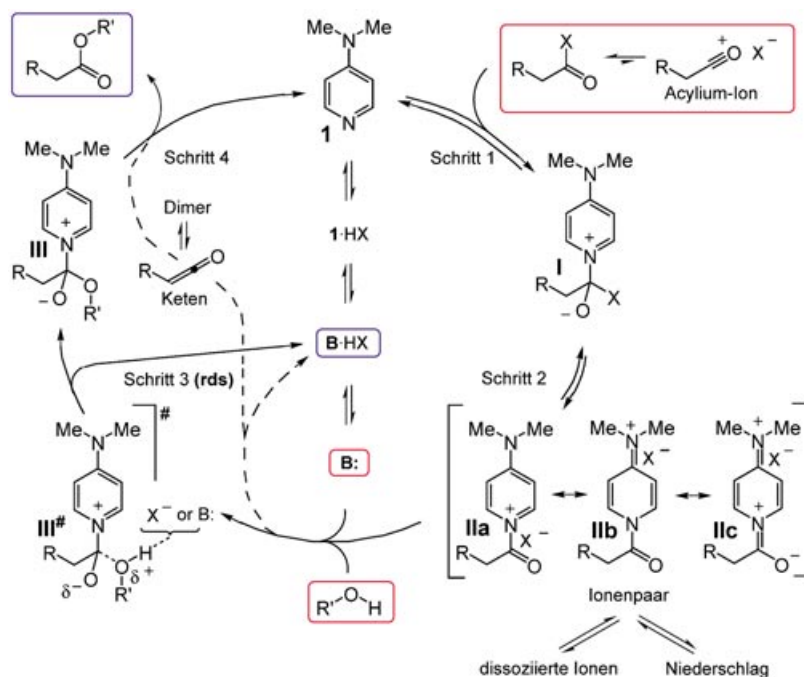
rung von sterisch stark gehinderten Alkoholen. Sie untermauern außerdem den Befund, dass die nucleophil-katalytische Aktivität von Pyridin-Derivaten eng an die Stabilität des intermediären Acylpyridinium-Salzes gekoppelt ist. Zu bedenken ist allerdings, dass das mechanistische Szenario, das in Schema 4 gezeigt wird, stark vereinfacht ist. Die kinetischen Daten der Veresterung von **1** (unter Standardbedingungen in einem Lösungsmittel geringer Polarität) sind zwar im Wesentlichen in Einklang mit einer stationären Bildung eines *N*-Acylpyridinium-Salzes und nachfolgender geschwindigkeitsbestimmender Reaktion dieses Salzes mit dem Alkohol,<sup>[27]</sup> allerdings versagt diese Analyse – zumindest im expliziten Sinne – bei der Erklärung einer Reihe wichtiger Merkmale der Katalyse. Beispiele sind die deutlichen Unterschiede in der Geschwindigkeit der katalytischen Reaktion, wenn Säurechloride statt Anhydriden eingesetzt werden und wenn die Hilfsbase variiert wird.<sup>[9,12,13]</sup> Um die Diskussion dieser Befunde zu erleichtern, betrachten wir im Folgenden einen ausführlicheren Katalysezyklus (Schema 6).

Nach diesem vierstufigen Zyklus wird zunächst das *N*-Acylpyridinium-Salz **II** durch Addition von **1** an den Acyldonor reversibel gebildet (über die

tetraedrische Zwischenstufe **I**; Schritte 1 und 2). Es folgt eine irreversible nucleophile Addition des Alkohols an das Salz **II** (Schritt 3,  $\rightarrow \text{III}$ ), begleitet von einem Protonentransfer (über den Übergangszustand **III**<sup>#</sup>), und schließlich eine Eliminierung unter erneuter Bildung von **1** (Schritt 4).

Die Lage des Gleichgewichts bei der Bildung des Salzes **II** wird durch die relativen Affinitäten des Anions  $\text{X}^-$  und des Pyridin-Derivats **1** für die Acylgruppe des Lösungsmittels bestimmt. Wegen des erwähnten Einflusses sterischer Effekte und der Konjugation (**IIa**  $\leftrightarrow$  **IIb**  $\leftrightarrow$  **IIc**; Schema 6)<sup>[28,29]</sup> spiegeln diese „Acyl-Affinitäten“ nicht  $\text{p}K_{\text{a}}$ -Werte wider.<sup>[30]</sup> Die treibende Kraft ist vielmehr die Bildung eines stabilisierten *N*-Acylpyridinium-Salzes. Folgende Faktoren wirken sich günstig auf die Gleichgewichtsverschiebung hin zum Acylpyridinium-Salz aus:

- Stark nucleophile Pyridine, die die Acylgruppe durch Konjugation stabilisieren können (z. B. **1** > Pyridin).
- Stark nucleofuge Anionen  $\text{X}^-$  (z. B.  $\text{Cl}^- > \text{OAc}^-$ ).
- Polare Lösungsmittel, die das zwitterionische Salz stärker stabilisieren als die neutralen Ausgangsverbindungen (z. B.  $\text{H}_2\text{O} > \text{Hexan}$ ). Der Lösungsmittelleffekt wird dadurch verstärkt, dass ein solvatisiertes Io-



**Schema 6.** Vorgeschlagener Katalysezyklus für die Alkoholveresterung mit 4-DMAP (**1**).

nenpaar in Lösungsmitteln geringer Polarität quasi unimolekular zu den Ausgangsverbindungen zurückreagieren kann, während in hoch polaren Lösungsmitteln eine beträchtliche Aktivierungsentropie für die Rückreaktion aufgebracht werden muss.

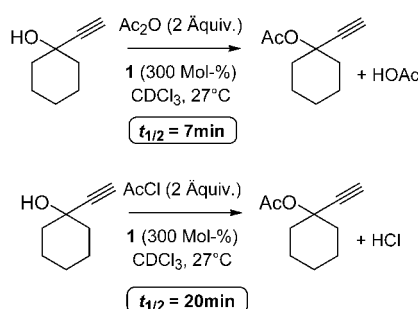
Hinweise, die diesen Mechanismus stützen, wurden schon früher zusammengetragen.<sup>[9]</sup> Besonders aufschlussreich waren temperaturabhängige NMR-Messungen, die belegen, dass Mischungen aus **2** und Ac<sub>2</sub>O (1:1.5) in CDCl<sub>3</sub> bei Raumtemperatur 5–10% Acetylpyridiniumacetat enthalten, während sich in entsprechenden Mischungen aus **2** und AcCl zu fast 100% Acetylpyridiniumchlorid bildet. In analogen Experimenten mit Pyridin wurde keinerlei Bildung von *N*-Acetylpyridiniumacetat bzw. keinerlei Ausfällung von unlöslichem *N*-Acetylpyridiniumchlorid nachgewiesen.

Ein wichtiger Faktor, der die Konzentration des reaktiven *N*-Acetylpyridinium-Salzes in Lösung beeinflusst, ist die Löslichkeit. *N*-Acyl-4-(dialkylamino)pyridinium-Salze wie **II** sind in nichtpolaren organischen Lösungsmitteln merklich besser löslich als die entsprechenden nichtsubstituierten Pyridiniumsalze. Auch Schwund durch konkurrierende Reaktionspfade, z.B. durch Eliminierung unter Bildung von Ketenen, beeinflusst die Konzentration des Salzes.<sup>[31,32]</sup> Die Keten-Bildung ist nur möglich, wenn die Acylgruppe  $\beta$ -Wasserstoffatome trägt und ihre Reaktivität durch Konjugation zwischen der Carbonylgruppe und den 4-Dialkylamino-Substituenten gehemmt ist. Die Neigung zur Keten-Bildung nimmt mit der Basizität der Hilfsbase zu. Die über diesen Reaktionsweg laufende Veresterung ist langsamer als die nucleophile katalysierte Reaktion.<sup>[33]</sup>

Die Gesamtgeschwindigkeit der katalytischen Reaktion hängt nicht nur von der Konzentration des *N*-Acetylpyridinium-Salzes **II** (und der des Alkohols) in Lösung ab, sondern auch von der Reaktivität des Salzes in Additionsreaktionen unter den Reaktionsbedingungen. Dass eine günstige Balance zwischen diesen beiden Faktoren notwendig ist, ergibt sich unmittelbar aus dem Vergleich zwischen der AcCl-vermittel-

ten Acetylierung von Alkoholen in nichtpolaren Lösungsmitteln in Gegenwart von Pyridin oder **1** als Katalysatoren: Die Carbonylgruppe in *N*-Acetylpyridiniumchlorid ist „intrinsisch“ stärker aktiviert als in dem entsprechenden, von 4-DMAP abgeleiteten Salz (IR:  $\nu(\text{C=O})$ : 1800 bzw. 1755 cm<sup>-1</sup>),<sup>[9]</sup> dennoch bewirkt Pyridin keine effiziente Katalyse, weil sein *N*-Acetylpyridinium-Salz in keiner nennenswerten Konzentration vorliegt.

Überraschenderweise korrelieren die beobachteten Reaktivitäten von *N*-Acetylpyridinium-Salzen kaum mit dem Ausmaß der Aktivierung der Carbonylgruppe (wie es anhand der Resonanz- und spektrochemischen Eigenschaften erwartet wird). Vielmehr hängt ihre Reaktivität vor allem vom Anion und vom Lösungsmittel ab.<sup>[9]</sup> Ein Beispiel für die Abhängigkeit vom Anion ist die dreifach höhere Reaktionsgeschwindigkeit der 4-DMAP-vermittelten (3 Äquiv.) Acetylierung von 1-Ethylcyclohexanol, wenn man Ac<sub>2</sub>O (2 Äquiv.) anstelle von AcCl (2 Äquiv.) einsetzt (Schema 7).<sup>[9]</sup> Berücksichtigt



**Schema 7.** Relative Geschwindigkeiten der 4-DMAP-vermittelten Acetylierung von 1-Ethylcyclohexanol mit AcCl und Ac<sub>2</sub>O.<sup>[9]</sup>

man außerdem, dass weniger als 10% des Ac<sub>2</sub>O in Form von *N*-Acetyl-4-(dimethylamino)pyridiniumacetat vorliegen (man vergleiche dazu die nahezu 100%, zu denen AcCl in Form von *N*-Acetyl-4-(dimethylamino)pyridiniumchlorid vorliegt; siehe oben), dann ergibt sich eine bedeutend höhere Reaktionsgeschwindigkeit für das Acetat.<sup>[9]</sup>



Die Abhängigkeit 4-DMAP-katalysierter Reaktionen vom Lösungsmittel ist gut belegt. Die höchsten Geschwindigkeiten werden in nichtpolaren Lösungsmitteln gefunden,<sup>[9]</sup> was paradox

erscheint, wenn man bedenkt, dass solche Lösungsmittel nur niedrige Konzentrationen an *N*-Acetylpyridinium-Salzen ermöglichen (siehe oben).



Wie können wir nun diese Trends in der Reaktivität erklären? Der Schlüssel liegt darin, die Solvatisierung und allgemeine Basenkatalyse durch das Anion als entscheidende Faktoren für die Reaktivität von *N*-Acetylpyridinium-Salzen zu betrachten. Eine starke Solvatisierung durch polare Lösungsmittel führt dazu, dass die dissoziierten Ionen eine geringe Reaktivität haben (d.h., die Reaktivitäten folgen der intrinsischen Carbonylaktivierung), während eine schwache Solvatisierung durch nichtpolare Lösungsmittel zu hochreaktiven Ionenpaaren führt (d.h., die Reaktivitäten hängen von der Struktur ab). Daraus ergibt sich, dass *N*-Acetylpyridiniumchlorid in wässriger Lösung ca. 2000-mal schneller hydrolysiert als *N*-Acetyl-4-(dimethylamino)pyridiniumchlorid<sup>[34]</sup> (also umgekehrte Reihenfolge wie bei Reaktionen mit Alkoholen in nichtpolaren Lösungsmitteln; siehe oben). Die wichtigen strukturellen Parameter, die die relative Reaktivität von *N*-Acetylpyridinium-Ionenpaaren in Reaktionen mit Alkoholen in nichtpolaren Lösungsmitteln beeinflussen, sind die Ionenbeweglichkeit und die Effizienz der allgemeinen Basenkatalyse durch das Anion.

Die Beweglichkeit der einzelnen Ionen ist ausschlaggebend dafür, wie schwer oder leicht der Alkohol Zugang zum reaktiven Carbonylkohlenstoffatom findet. „Locker“ delokalisierte Ionenpaare (z.B. Acetat/4-(Dialkylamino)pyridinium) sind reaktiver als „feste“ Ionenpaare (z.B. Chlorid/Pyridinium).<sup>[9]</sup> Die Fähigkeit des Anions, den nucleophilen Alkohol im geschwindigkeitsbestimmenden Übergangszustand **III**<sup>#</sup> zu deprotonieren, hängt von seiner Basizität ab (z.B. Acetat > Chlorid). Eine solche allgemeine Basenkatalyse wurde schon lange als wichtiger Faktor bei der nucleophilen Katalyse vermutet,<sup>[35]</sup> erste handfeste Beweise wurden allerdings erst durch jüngste Studien von Kattnig und Albert zur Katalyse mit 4-DMAP (**1**) erbracht.<sup>[13]</sup> Bei Verwendung von K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> als Hilfsbase (4 Äquiv.) verlief die 4-DMAP-katalysierte Acetylierung (5 Mol-%) von 2-Propanol in CDCl<sub>3</sub> bei Raumtemperatur mit Ac<sub>2</sub>O (2 Äquiv.) zehnmal schnell-

ler als die analoge Reaktion mit AcCl ( $t_{1/2}$  = 18 min gegenüber 200 min). Mit Pyridin als Hilfsbase (2 Äquiv.) wurden dagegen umgekehrte relative Geschwindigkeiten beobachtet ( $t_{1/2}$  = 120 min gegenüber < 10 s). Ähnliche Ergebnisse wurden mit 1-Propanol erhalten (Schema 8). Die Autoren schlossen, dass bei

| $\text{ROH} \xrightarrow[\text{Base}]{\text{AcCl (2 Äquiv.)}} \text{ROAc} + \text{HCl}$ <p>1 (5 Mol-%)<br/>CDCl<sub>3</sub>, RT</p> |   |                 |
|---|---|-----------------|
| ROH   | Base  | $t_{1/2}$ (min) |
|    | K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (4 Äquiv.)<br>Pyridin (2 Äquiv.) | 200<br>< 0.2    |
|    | K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (4 Äquiv.)<br>Pyridin (2 Äquiv.) | 35<br>< 0.2     |

| $\text{ROH} \xrightarrow[\text{Base}]{\text{Ac}_2\text{O (2 Äquiv.)}} \text{ROAc} + \text{HOAc}$ <p>1 (5 Mol-%)<br/>CDCl<sub>3</sub>, RT</p> |   |                 |
|--|---|-----------------|
| ROH  | Base  | $t_{1/2}$ (min) |
|   | K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (4 Äquiv.)<br>Pyridin (2 Äquiv.) | 18<br>120       |
|   | K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (4 Äquiv.)<br>Pyridin (2 Äquiv.) | 3.2<br>11       |

**Schema 8.** Relative Geschwindigkeiten der 4-DMAP-katalysierten Acetylierung von 1- und 2-Propanol mit unterschiedlichen Kombinationen von AcCl/Ac<sub>2</sub>O und K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/Pyridin.<sup>[13]</sup>

Verwendung des unlöslichen K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> das Acetat- oder Chlorid-Ion sich wie eine allgemeine Base verhält, während Pyridin als Hilfsbase die Deprotonierung selbst übernehmen kann.<sup>[36,37]</sup> Die Ergebnisse sprechen dafür, dass die Deprotonierung im Übergangszustand **III**<sup>#</sup> (Schema 6) eine entscheidende Komponente des geschwindigkeitsbestimmenden Schrittes ist. Dies stimmt auch mit der Beobachtung von Steglich et al. überein, dass  $t_{1/2}$  für die Acetylierung von 1-Ethynylcyclohexanol mit Ac<sub>2</sub>O in Gegenwart von **1** von 465 auf 151 min abnimmt, wenn Triethylamin anstelle von Pyridin als Hilfsbase verwendet wird.<sup>[12]</sup> Darüber hinaus können die in Schema 7 gezeigten Ergebnisse teilweise dadurch erklärt werden, dass bei der Reaktion mit Ac<sub>2</sub>O eine etwa dreifach höhere stationäre Konzentration des als allgemeine Base wirkenden freien 4-DMAP (**1**) entsteht, als mit AcCl.

Da aber Kattnig und Albert nur 5 Mol-% 4-DMAP (**1**) eingesetzt haben,

ist nicht klar, weshalb mit AcCl/Pyridin viel höhere Reaktionsgeschwindigkeiten erzielt werden als mit Ac<sub>2</sub>O/Pyridin. Die Konzentrationen an freiem Pyridin, das als allgemeine Base wirken kann, müssen ähnlich gewesen sein. Als Grund für die unterschiedlichen Reaktivitäten kommt daher wohl nur infrage, dass *N*-Acetyl-4-(dimethylamino)pyridiniumchlorid in weitaus höheren Konzentrationen vorlag als das entsprechende Acetat. Angesichts der Tatsache, dass das erstgenannte Ionenpaar weniger reaktiv ist (siehe oben)<sup>[38]</sup> kann allein das Gleichgewicht zwischen 4-DMAP (**1**) und dem Salz **II** (Schema 6) nicht ausschlaggebend für einen derart extremen Konzentrationsunterschied sein.

Eine plausible Erklärung ist, dass das Gleichgewicht zur Neutralisierung der während der Reaktion gebildeten Säure eine Rolle spielt. Üblicherweise wird mindestens 1 Äquivalent eines tertiärenamins wie Et<sub>3</sub>N als Hilfsbase zur Neutralisierung eingesetzt. Unter diesen Bedingungen verlaufen 4-DMAP-katalysierte Veresterungen mit Ac<sub>2</sub>O gewöhnlich schneller als solche mit AcCl.<sup>[17]</sup> Da das tertiäre Amin etwas basischer ist als 4-DMAP (**1**) ( $pK_a \approx 11$  gegenüber  $\approx 10$ ) und im Überschuss vorliegt, neutralisiert es effizient die Säure (HCl oder HOAc), sodass 4-DMAP (**1**) weitgehend in nichtprotonierter Form vorliegt und als nucleophiler Katalysator zur Verfügung steht. Mit Pyridin ( $pK_a \approx 5$ ) als Hilfsbase ist die Neutralisierung der Säure hingegen weniger effizient, sodass 4-DMAP (**1**) merklich protoniert sein kann. Diese Ergebnisse von Kattnig und Albert wären auch damit in Einklang, dass sich 1) die Protonierungszustände von 4-DMAP (**1**) und Pyridin bei Einwirkung von HOAc stärker unterscheiden als bei Verwendung von HCl und 2) der Protonentransfer zwischen Pyridin·HOAc und 4-DMAP·HOAc langsamer ist als der zwischen Pyridin·HCl und 4-DMAP·HCl.<sup>[39]</sup>

In weiterführenden Arbeiten gelang es Kattnig und Albert durch Variation der Reaktionsbedingungen eine brauchbare Regiokontrolle von 4-DMAP-katalysierten Polyol-Acetylierungen zu erzielen. Beispielsweise wird die primäre Alkoholgruppe am C6-Atom von Octyl-β-D-glucopyranosid vorzugsweise durch AcCl/Pyridin verestert, die sekundären

Alkohole an C3 und C4 hingegen durch Ac<sub>2</sub>O/Pyridin (Schema 1). In Übereinstimmung mit einer früheren Arbeit von Yoshida et al.<sup>[40]</sup> wurde die Regioselektivität mit Ac<sub>2</sub>O/Pyridin der Bildung von Wasserstoffbrücken zwischen dem Acetat-Ion und dem Substrat zugeschrieben.

Zur Suche nach dem optimalen Katalysator für 4-(Dialkylamino)pyridin-katalysierte Veresterungen ist es erforderlich, mehrere Faktoren auszutarieren. Wir hoffen, mit unseren Erläuterungen etwas Licht in das komplexe Wechselspiel zwischen Katalysatorstruktur, Acylierungsagens, Hilfsbase und Lösungsmittel gebracht zu haben und vertrauen darauf, dass künftige Studien weiteren Ausschluss über diese Mechanismen geben. Im Besonderen erwarten wir, dass ein besseres Verständnis der Vorgänge zu einer gezielten Entwicklung von chiralen 4-(Dialkylamino)pyridinen und verwandten Systemen für die asymmetrische Organokatalyse führen.

Online veröffentlicht am 17. September 2004

- [1] C. Grondal, *Synlett* **2003**, 10, 1568–1569.
- [2] A. Hassner in *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, Bd. 3 (Hrsg.: L. A. Paquette), Wiley, New York, **1995**, S. 2022–2024.
- [3] L. M. Litvinenko, A. I. Kirichenko, *Dokl. Chem.* **1967**, 763–766; *Dokl. Akad. Nauk SSSR Ser. Khim.* **1967**, 176, 97–100.
- [4] W. Steglich, G. Höfle, *Angew. Chem.* **1969**, 81, 1001; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1969**, 8, 981.
- [5] M. Benaglia, A. Puglisi, F. Cozzi, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 3401–3429.
- [6] R. Murugan, E. F. V. Scriven, *Aldrichimica Acta* **2003**, 36, 21–27.
- [7] U. Ragnarsson, L. Grehn, *Acc. Chem. Res.* **1998**, 31, 494–501.
- [8] F. V. Scriven, *Chem. Soc. Rev.* **1983**, 12, 129–162.
- [9] G. Höfle, W. Steglich, H. Vorbruggen, *Angew. Chem.* **1978**, 90, 602–615; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1978**, 17, 569–583.
- [10] A. C. Spivey, A. Maddaford, A. Redgrave, *Org. Prep. Proced. Int.* **2000**, 32, 331–365.
- [11] S. France, D. J. Guerin, S. J. Miller, T. Lectka, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 2985–3012.
- [12] M. R. Heinrich, H. S. Klisa, H. Mayr, W. Steglich, H. Zipse, *Angew. Chem.* **2003**,

- 115, 4975–4977; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 4826–4828.
- [13] E. Kattnig, M. Albert, *Org. Lett.* **2004**, 6, 945–948.
- [14] V. Gold, E. G. Jefferson, *J. Chem. Soc.* **1953**, 1409–1415.
- [15] A. C. Spivey, A. Maddaford, A. J. Redgrave, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2001**, 1785–1794.
- [16] L. I. Bondarenko, A. I. Kirichenko, L. M. Litvinenko, I. N. Dmitrenko, V. D. Kobets, *J. Org. Chem. USSR (Engl. Transl.)* **1981**, 2310–2316; *Zh. Org. Khim.* **1981**, 17, 2588–2594.
- [17] A. Hassner, L. R. Krepski, V. Alexanian, *Tetrahedron* **1978**, 34, 2069–2076.
- [18] B. Kempf, N. Hampel, A. R. Ofial, H. Mayr, *Chem. Eur. J.* **2003**, 9, 2209–2218.
- [19] P. W. Hickmott, *Tetrahedron* **1982**, 38, 1975–2050.
- [20] W. H. Daly, J. G. Underwood, S. C. Kuo, *Tetrahedron Lett.* **1971**, 12, 4375–4378.
- [21] M. E. Kuehne, T. Garrbacik, *J. Org. Chem.* **1970**, 35, 1555–1558.
- [22] F. Johnson, *Chem. Rev.* **1968**, 68, 375–413.
- [23] G. Opitz, A. Griesinger, *Liebigs Ann. Chem.* **1963**, 665, 101–113.
- [24] G. Stork, A. Brizzolara, H. Landesman, J. Szmuszkovicz, R. Terrell, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 207–222.
- [25] H. Mayr, B. Kempf, A. R. Ofial, *Acc. Chem. Res.* **2003**, 36, 66–77.
- [26] 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.
- [27] E. M. Cherkasova, S. V. Bogatkov, Z. P. Golovina, *Russ. Chem. Rev.* **1977**, 46, 246–263.
- [28] P. J. Battye, E. M. Ihsan, R. B. Moodie, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1980**, 741–748.
- [29] M. L. Bender in *Mechanisms of Homogeneous Catalysis from Protons to Proteins* (Hrsg.: M. L. Bender), Wiley, New York, **1971**.
- [30] Diskussion der  $pK_a$ -Werte von Pyridinen in unterschiedlichen Lösungsmitteln, siehe: L. J. Chmurzynski, *Heterocycl. Chem.* **2000**, 37, 71–74.
- [31] A. K. Sheinkman, S. I. Suminov, A. N. Kost, *Russ. Chem. Rev.* **1973**, 42, 642–661.
- [32] Eine unimolekulare Eliminierung des *N*-Acylpyridinium-Salzes unter Bildung eines Acyliumions ist ebenso denkbar, man würde aber erwarten, dass dieser Prozess für den eingesetzten Acyldonor eine wichtigere Rolle spielt (Schema 6).
- [33] Ein über Ketene verlaufender Reaktionspfad bei 4-(Dialkylamino)pyridinkatalysierten Veresterungen wurde vorgeschlagen, konnte aber nicht bestätigt werden.<sup>[15,17]</sup>
- [34] M. Wakselman, E. Guibe-Jampel, *Tetrahedron Lett.* **1970**, 11, 1521–1525.
- [35] A. R. Butler, I. H. Robertson, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1975**, 660–663.
- [36] Für die in Schema 8 gezeigten Reaktionen ermittelten Kattnig und Albert primäre kinetische Isotopeneffekte (KIEs,  $k_H/k_D$ ) zwischen 1.3 und 1.8. Diese decken sich nicht mit einem primären KIE von 0.81 für die 4-DMAP-vermittelte Acetylierung von *t*BuOH mit  $Ac_2O$  in  $CDCl_3$ <sup>[37]</sup> und geben keinen eindeutigen Beweis für eine allgemeine Basenkatalyse.
- [37] E. Guibe-Jampel, G. Le Corre, M. Wakselman, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 16, 1157–1160.
- [38] Belege hierfür stammen zum einen aus den Arbeiten von Steglich et al. (Schema 7)<sup>[9]</sup> sowie aus Untersuchungen, in denen gezeigt wurde, dass isoliertes *N*-Acetyl-4-(dimethylamino)pyridiniumacetat im Unterschied zum Chlorid, Tosylat und Tetrafluoroborat mit *t*BuOH in  $CHCl_3$  reagiert.<sup>[37]</sup>
- [39] Ionenpaarkomplexe von 4-DMAP (**1**) mit Carbonsäuren sind verhältnismäßig stabil und wurden durch Röntgenbeugung charakterisiert. Höhere Aggregate (z.B.  $1-H^+ \cdot OAc^- \cdot HOAc$ ) sind möglicherweise eine Schlüsselspezies beim Protonentransfer: Z. Dega-Szafran, M. Szafran, *Heterocycles* **1994**, 37, 627–659; Z. Dega-Szafran, M. Gdaniec, M. Grundwald-Wypianska, Z. Kosturkiewicz, J. Koput, P. Krzyzanowski, M. Szafran, *J. Mol. Struct.* **1992**, 270, 99–124.
- [40] T. Kurahashi, T. Mizutani, J.-i. Yoshida, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1999**, 465–473.