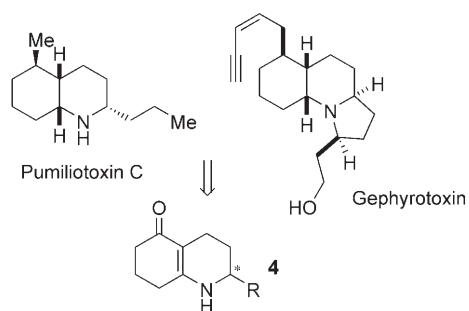


Organokatalytische enantioselektive Reduktion von Pyridinen**

Magnus Rueping* und Andrey P. Antonchick

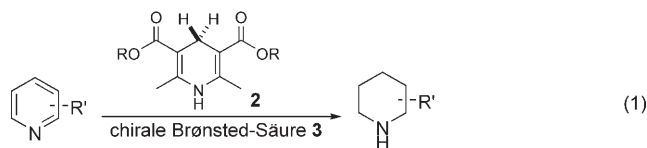
Die asymmetrische Hydrierung ist eine der wichtigsten enantioselektiven Reaktionen. Unterschiedlichste Substrate wurden in enantioselektiven Hydrierungen, Transferhydrierungen und Hydrosilylierungen in Gegenwart chiraler Metallkatalysatoren umgesetzt, allerdings ist die asymmetrische Reduktion aromatischer und heteroaromatischer Verbindungen noch immer eine große Herausforderung.^[1] Dies gilt im Besonderen für die enantioselektive Hydrierung von Pyridinderivaten,^[2] die durch etliche Methoden einfach zugänglich sind. Die entsprechenden chiralen Piperidine sind nicht nur wichtige Ausgangsverbindungen für zahlreiche biologisch aktive Wirkstoffe, sondern auch bedeutende Strukturbausteine vieler Alkaloide, z. B. von Pumiliotoxin C, Gephyrotoxin und über 50 weiteren Mitgliedern der Klasse der 2,5-disubstituierten Decahydrochinoline (Schema 1).^[3]



Schema 1.

Wir beschreiben hier erstmals eine organokatalytische enantioselektive Methode zur Synthese dieser Verbindungen durch die Reduktion von Pyridinen [Gl. (1)], die zudem einen direkten Zugang zu enantiomerenreinen Piperidin-Produkten ermöglicht.

Aufbauend auf unseren Ergebnissen zur chiralen Ionenpaarkatalyse^[4] entschlossen wir uns, die Reduktion von Pyridinen in Gegenwart eines Binolphosphats^[4,5] als Brønsted-Säure-Katalysator zu untersuchen. Wir nahmen zunächst an, dass eine Aktivierung des Pyridins durch katalytische Proto-



nierung durch die Brønsted-Säure eine Hydrierungskaskade auslöst, in der ein Hantzsch-Dihydropyridin (**2**) als Hydridquelle fungiert.^[6]

Wir begannen die Studie mit der katalytischen Reduktion des trisubstituierten Pyridins **1a** in Gegenwart des Binolphosphats **3a** (Tabelle 1), wobei zunächst die Reaktionspa-

Tabelle 1: Evaluierung der Reaktionsparameter für die enantioselektive Reduktion von Pyridinen.

Nr. ^[a]	Lösungsmittel	R	3a [Mol-%]	ee [%] ^[b]
1	Toluol	Et	5	71
2	DCE ^[c]	Et	5	52
3	Bu ₂ O	Et	5	76
4	Benzol	Et	5	78
5	Benzol	Et	10	79
6	Benzol	Et	15	78
7	Benzol	<i>t</i> Bu	5	75
8	Benzol	<i>i</i> Pr	5	51
9	Benzol	Allyl	5	76

[a] Reaktionsbedingungen: **1a**, **3a** (5–15 Mol-%), **2** (4 Äquiv.), 60°C.

[b] Enantioselektivitäten wurden mit HPLC an chiraler Phase (Chiralcel OD-H) bestimmt. [c] DCE = 1,2-Dichlorethan.

rameter (Lösungsmittel, Temperatur, Katalysatormenge, Substratkonzentration und Hydridquelle) variiert wurden. Bereits die ersten Ergebnisse belegten den Erfolg der Methode, und als Produkt wurde das partiell reduzierte enantiomerenangereicherte Pyridinderivat **4a** erhalten. Die besten Ergebnisse hinsichtlich Reaktivität, Ausbeute und Selektivität wurden mit dem Hantzsch-Diethylester (**2**; R = Et) in Benzol bei 60°C erzielt (Tabelle 1, Nr. 4–6). Unter diesen Bedingungen konnte **4a** mit einem Enantiomerenüberschuss von 79% ee isoliert werden. Andere Lösungsmittel wie Toluol oder Dibutylether ergaben vergleichbare Enantioselektivitäten (Tabelle 1, Nr. 1,3), während andere Hantzsch-Ester zu geringeren Selektivitäten führten (Nr. 7–9).

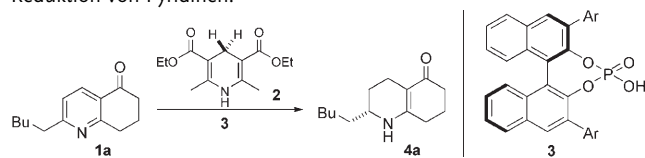
In weiteren Experimenten wurden unterschiedlich substituierte Binolphosphate **3b–3g** in der Pyridinreduktion untersucht (Tabelle 2). Die besten Enantioselektivitäten

[*] Prof. Dr. M. Rueping, A. P. Antonchick
 Degussa-Stiftungsprofessur
 Institut für Organische Chemie und Chemische Biologie
 Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt
 Max-von-Laue-Straße 7, 60438 Frankfurt am Main (Deutschland)
 Fax: (+49) 69-798-29248
 E-Mail: M.rueping@chemie.uni-frankfurt.de

[**] Die Autoren danken der Degussa AG und der DFG (Schwerpunktprogramm Organokatalyse) für finanzielle Unterstützung.

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

Tabelle 2: Evaluierung chiraler Brønsted-Säuren für die enantioselective Reduktion von Pyridinen.



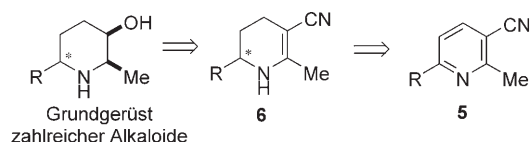
Nr. ^[a]	Ar (3)	ee [%] ^[b]
1	Ph ₃ Si, [H] ₈ (3 a)	78
2	Phenyl (3 b)	21 ^[c]
3	4-Biphenyl (3 c)	19 ^[c]
4	3,5-(CF ₃) ₂ C ₆ H ₃ (3 d)	8 ^[c]
5	3,5- <i>t</i> Bu ₂ -4-MeOC ₆ H ₂ (3 e)	16 ^[c]
6	Anthracenyl (3 f)	91
7	9-Phenanthryl (3 g)	82

[a] Reaktionsbedingungen: 1 a, 3 (5 Mol-%), 2 (4 Äquiv.), 60°C, Benzol.

[b] Enantioselectivitäten wurden mit HPLC an chiraler Phase (Chiralcel OD-H) bestimmt. [c] Das andere Enantiomer wurde erhalten.

wurden mit dem Brønsted-Säure-Katalysator 3 f erzielt, der das Produkt 4 a mit 91 % ee lieferte (Tabelle 2, Nr. 6). Die übrigen Binolphosphate ergaben geringere Enantioselectivitäten, wobei eine Korrelation mit dem sterischen Anspruch der Substituenten am Katalysator festzustellen ist.^[4]

Die so entwickelte Methode bietet einen enantioselectiven organokatalytischen Zugang zu Hexahydrochinolinonen 4, die als Vorstufen für die Synthese verschiedener Naturstoffe beschrieben wurden.^[7] Nächstes Ziel war es, die Methode auf die Reduktion von trisubstituierten Pyridinen des Typs 5 anzuwenden (Schema 2). Die damit zugänglichen



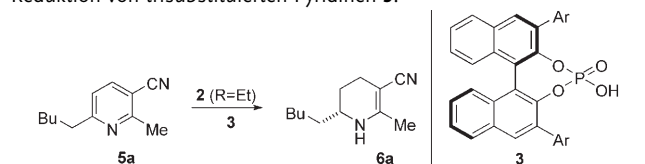
Schema 2.

Produkte 6 wären wiederum von großem Interesse, da sie als Ausgangsverbindungen für die Synthese von 2,6-dialkylsubstituierten 3-Hydroxypiperidin-Naturstoffen wie Cassin, Spectalin, Corydendramin, Leptophyllin, Morusimin oder Juliprosopin verwendet werden können.^[8]

Unter den zuvor optimierten Bedingungen untersuchten wir die chiralen Binolphosphate 3 a–3 i in der enantioselectiven Brønsted-Säure-katalysierten Reduktion von Pyridin 5 a zu Tetrahydropyridin 6 a (Tabelle 3). Wiederum stellte sich heraus, dass der Anthracenyl-substituierte Katalysator 3 f die besten Enantioselectivitäten lieferte. Das Produkt 6 a konnte mit einem Enantiomerenüberschuss von 89 % ee isoliert werden (Tabelle 3, Nr. 6).

Im weiteren Verlauf unserer Untersuchungen haben wir den Substratbereich der Reduktion an einer Reihe von substituierten Pyridinen des Typs 1 und 5 untersucht (Tabelle 4). Sowohl die Azadecalinone 4 a–4 f als auch die Tetrahydropyridine 6 a–6 d wurden in guten Ausbeuten und mit sehr guten Enantioselectivitäten (bis 92 % ee) erhalten.

Tabelle 3: Evaluierung chiraler Brønsted-Säuren für die enantioselective Reduktion von trisubstituierten Pyridinen 5.



Nr. ^[a]	Ar (3)	ee [%] ^[b]
1	Ph ₃ Si, [H] ₈ (3 a)	67
2	Phenyl (3 b)	46 ^[c]
3	4-Biphenyl (3 c)	44 ^[c]
4	3,5-(CF ₃) ₂ C ₆ H ₃ (3 d)	36 ^[c]
5	3,5- <i>t</i> Bu ₂ -4-MeOC ₆ H ₂ (3 e)	56 ^[c]
6	Anthracenyl (3 f)	89
7	9-Phenanthryl (3 g)	75
8	1-Naphthyl (3 h)	35
9	2-Naphthyl (3 i)	32 ^[c]

[a] Reaktionsbedingungen: 5 a, 3 (5 Mol-%), 2 (4 Äquiv.), 60°C, Benzol.

[b] Enantioselectivitäten wurden mit HPLC an chiraler Phase (Chiralcel AS-H) bestimmt. [c] Das andere Enantiomer wurde erhalten.

Tabelle 4: Substratbereich der enantioselectiven Brønsted-Säure-katalysierten Reduktion von Pyridinen.

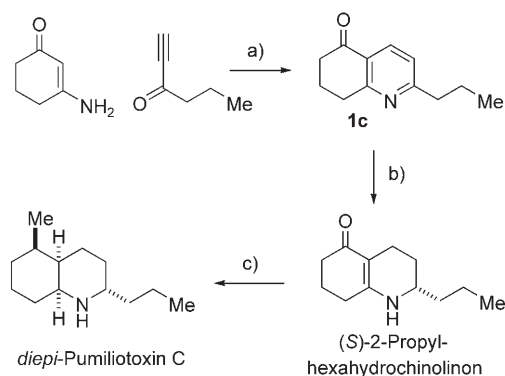
Produkt ^[a]	Ausb. ^[b] ee ^[c]	Produkt ^[a]	Ausb. ^[b] ee ^[c]
	84 % 91 % ee		73 % 92 % ee
	72 % 91 % ee		73 % 90 % ee
	69 % 89 % ee		55 % 84 % ee
	66 % 92 % ee		47 % 86 % ee
	83 % 87 % ee		68 % 89 % ee

[a] Reaktionsbedingungen: 1 oder 5, 3 f (5 Mol-%), 2 (4 Äquiv.), 50°C, Benzol.

[b] Ausbeuten nach chromatographischer Aufreinigung.

[c] Enantioselectivitäten wurden mit HPLC an chiraler Phase (Chiralcel OD-H, AS-H und ADH) bestimmt.

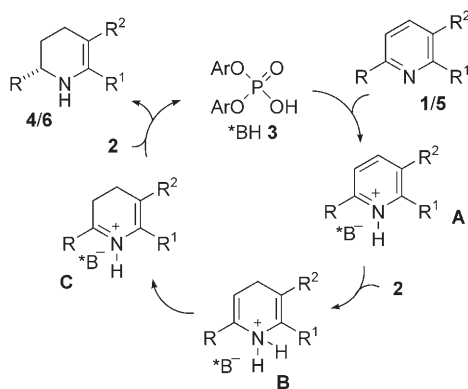
Die neu entwickelte enantioselective organokatalytische Reduktion von Pyridinen kann als Schlüsselschritt zur Synthese von Decahydrochinolinonen der Pumiliotoxin-Familie eingesetzt werden (Schema 3). So ergibt die Reduktion des Pyridins 1 c, das nach Bohlmann und Rahtz leicht zugänglich ist,^[9] unter Verwendung des Binolphosphats (*S*)-3 f das ent-



Schema 3. a) EtOH, 50°C, 12 h, dann 140°C, 2 h;^[9] b) (S)-3 f (5 Mol-%), 2 (4 Äquiv.), 50°C, Benzol; c) Lit. [7e].

sprechend substituierte 2-Propylhexahydrochinolinon, das nach Hsung et al.^[7e] in das diepi-Pumiliotoxin C überführt werden kann.

Bezüglich des Mechanismus nehmen wir an, dass im ersten Schritt das Pyridin (1 oder 5) durch Protonierung mit der Brønsted-Säure 3 aktiviert wird und ein chirales Ionenpaar A entsteht (Schema 4). Eine anschließende erste Hy-



Schema 4. Postulierter Mechanismus für die enantioselective organokatalytische Reduktion von Pyridinen.

dridübertragung vom Hantzsch-Ester 2 ergibt das Addukt B, das durch säurekatalysierte Isomerisierung in das Iminiumion C überführt wird. Dieses reagiert unter Hydridabstraktion zum Produkt 4 bzw. 6, und der Binolphosphat-Katalysator wird regeneriert.

Zusammenfassend haben wir die erste enantioselective Brønsted-Säure-katalysierte Reduktion von Pyridinen entwickelt. Die Produkte, Hexahydrochinolinone und Tetrahydropyridine, werden in guten Ausbeuten und mit sehr guten Enantioselectivitäten (bis 92% ee) erhalten und dienen als Ausgangsverbindungen für diverse Naturstoffe und Wirkstoffe. Da bisher nur metallkatalysierte enantioselective Hydrierungen von Pyridinen beschrieben wurden,^[2a,b] die außerdem nicht zu den hier beschriebenen wertvollen Produkten führen und schlechtere Enantioselectivitäten aufweisen, stellt diese neue, metallfreie, Brønsted-Säure-kataly-

sierte Methode einen wichtigen Beitrag im Bereich der Reduktionen von Pyridinen dar.

Eingegangen am 16. März 2007
Online veröffentlicht am 11. Mai 2007

Stichwörter: Brønsted-Säuren · Ionenpaarkatalyse · Piperidine · Reduktionen · Transferhydrierungen

- [1] Übersichten: a) R. Noyori, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2108; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2008; b) W. S. Knowles, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2096; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1998; c) H. U. Blaser, C. Malan, B. Pugin, F. Spindler, H. Steiner, M. Studer, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 103; d) W. Tang, X. Zhang, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3029; e) T. Ohkuma, M. Kitamura, R. Noyori in *Catalytic Asymmetric Synthesis*, 2. Aufl. (Hrsg.: I. Ojima), Wiley-VCH, New York, **2000**, Kap. 1; f) T. Ohkuma, R. Noyori in *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Suppl. 1 (Hrsg.: E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto), Springer, New York, **2004**, S. 43; g) H. Nishiyama, K. Itoh in *Catalytic Asymmetric Synthesis*, 2. Aufl. (Hrsg.: I. Ojima), Wiley-VCH, New York, **2000**, Kap. 1–2; eine Übersicht zu Reduktionen von heteroaromatischen Verbindungen: h) F. Glorius, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 4171.
- [2] Metallkatalysierte enantioselective Reduktionen von Pyridinen: a) C. Y. Legault, A. B. Charette, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8966; b) A. Lei, M. Chen, M. He, X. Zhang, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4343; eine effiziente diastereoselektive Pyridinreduktion: c) F. Glorius, N. Spielkamp, S. Holle, R. Goddard, C. W. Lehmann, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 2910; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2850.
- [3] Übersichtsartikel: a) J. W. Daly, *J. Nat. Prod.* **1998**, *61*, 162; b) D. O'Hagan, *Nat. Prod. Rep.* **2000**, *17*, 435; c) J. W. Daly, T. F. Spande, H. M. Garraffo, *J. Nat. Prod.* **2005**, *68*, 1556; d) J. P. Michael, *Nat. Prod. Rep.* **2005**, *22*, 603.
- [4] a) M. Rueping, C. Azap, E. Sugiono, T. Theissmann, *Synlett* **2005**, 2367; b) M. Rueping, E. Sugiono, C. Azap, T. Theissmann, M. Bolte, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3781; c) M. Rueping, T. Theissmann, A. P. Antonchick, *Synlett* **2006**, 1071; d) M. Rueping, A. P. Antonchick, T. Theissmann, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 3765; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3683; e) M. Rueping, A. P. Antonchick, T. Theissmann, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 6903; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6751; f) M. Rueping, E. Sugiono, C. Azap, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 2679; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2617; g) M. Rueping, C. Azap, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 7996; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7832; h) M. Rueping, W. Ieasuwan, A. P. Antonchick, B. J. Nachtsheim, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 2143; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2097; i) M. Rueping, E. Sugiono, T. Theissmann, A. Kuenkel, A. Köckritz, A. Pews Davtyan, N. Nemati, M. Beller, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1065; j) M. Rueping, E. Sugiono, S. A. Moreth, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 759.
- [5] Weitere Binolphosphat-katalysierte Reaktionen: a) T. Akiyama, J. Itoh, K. Yokota, K. Fuchibe, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 1592; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1566; b) D. Uraguchi, M. Terada, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5356; c) D. Uraguchi, K. Sorimachi, M. Terada, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11 804; d) T. Akiyama, H. Morita, J. Itoh, K. Fuchibe, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2583; e) T. Akiyama, Y. Saitoh, H. Morita, K. Fuchibe, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1523; f) G. B. Rowland, H. Zhang, E. B. Rowland, S. Chenamadhavuni, Y. Wang, J. C. Antilla, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15696; g) M. Terada, K. Sorimachi, D. Uraguchi, *Synlett* **2006**, 13; h) S. Hoffmann, A. M. Seayad, B. List, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 7590; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7424; i) T. Akiyama, Y. Tamura, J. Itoh, H. Morita, K. Fuchibe, *Synlett* **2006**, 141; j) R. I. Storer, D. E. Carrera, Y. Ni, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem.*

- Soc.* **2006**, *128*, 84; k) J. Seayad, A. M. Seayad, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1086; l) M. Terada, K. Machioka, K. Sorimachi, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 2312; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2254; m) S. Mayer, B. List, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 4299; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4193; n) J. Itoh, K. Fuchibe, T. Akiyama, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 4914; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4796; o) D. Nakashima, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9626; p) A. Hasegawa, Y. Naganawa, M. Fushimi, K. Ishihara, H. Yamamoto, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3175; q) S. Hoffmann, M. Nicoletti, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13074; r) N. J. A. Martin, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13368; s) T. Akiyama, H. Morita, K. Fuchibe, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13070; t) X.-H. Chen, X.-Y. Xu, H. Liu, L.-F. Cun, L.-Z. Gong, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14802; u) H. Liu, L.-F. Cun, A. Q. Mi, Y. Z. Jiang, L. Z. Gong, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 6023; v) M. Terada, K. Sorimachi, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 292; w) Q. Kang, Z.-A. Zhao, S.-L. You, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1484; Übersichtsartikel: x) T. Akiyama, J. Itoh, K. Fuchibe, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 999.
- [6] Bisherige Untersuchungen ergaben, dass eine Carbonylfunktion in 3-Position des Substrats notwendig ist, um die entsprechenden Reaktivitäten und Selektivitäten zu erhalten.
- [7] Zur Synthese von Gephyrotoxin und Pumiliotoxin: a) R. Fujimoto, Y. Kishi, J. F. Blount, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7154; b) Y. Ito, E. Nakajo, M. Nakatsuka, T. Saegusa, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 2881; c) W. H. Pearson, W.-K. Fang, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7158; d) L.-L. Wei, R. P. Hsung, H. M. Sklenicka, A. I. Gerasyuto, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 1564; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1516; e) H. M. Sklenicka, R. P. Hsung, M. J. McLaughlin, L.-L. Wie, A. I. Gerasyuto, W. B. Brennessel, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10435.
- [8] Übersichten: a) V. Baliah, R. Jeyaraman, L. Chandrasekaran, *Chem. Rev.* **1983**, *83*, 379; b) A. Nadin, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1998**, 3493; c) S. Laschat, T. Dickner, *Synthesis* **2000**, 1781; d) G. M. Strunz, J. A. Findlay in *The Alkaloids*, Vol. 26 (Hrsg.: A. Brossi), Academic Press, San Diego, **1986**, S. 89–183.
- [9] a) F. Bohlmann, D. Rahtz, *Chem. Ber.* **1957**, *90*, 2265; b) M. C. Bagley, C. Brace, J. W. Dale, M. Ohnesorge, N. G. Phillips, X. Xiong, J. Bower, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **2002**, 1663.