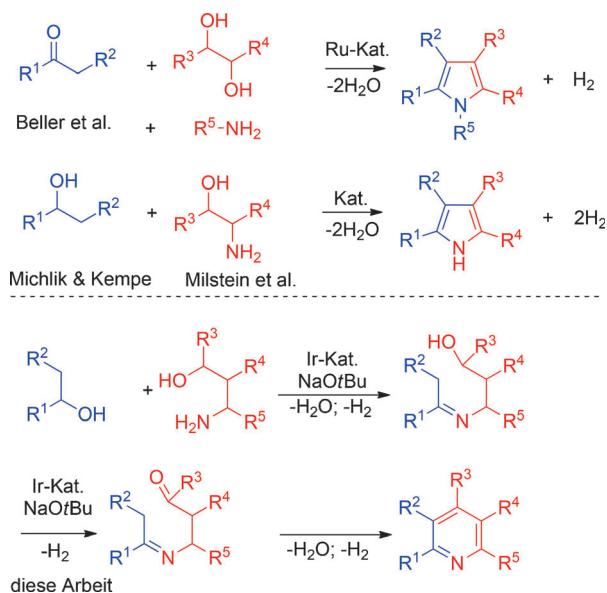




Regioselektiv funktionalisierte Pyridine aus nachhaltigen Ressourcen**

Stefan Michlik und Rhett Kempe*

Pyridine spielen eine wichtige Rolle in den Lebenswissenschaften.^[1] Beispielsweise enthalten außer Herbiziden und Fungiziden auch mehrere tausend Medikamente^[1c,2] das Pyridinmotiv. Außerdem werden Pyridin-basierte Polymere vielfältig in der chemischen Industrie genutzt.^[3,4] Im Hinblick auf die Bedeutung des Pyridinfragmente und die notwendige Substitution einer auf Erdöl und Kohle basierenden Chemie ist die Entwicklung einer Pyridinsynthese, die nachhaltige Ressourcen nutzt, ein vielversprechendes Ziel. Eine solche Synthese könnte eine deutlich schnellere Akzeptanz zur Folge haben, wenn sie den Zugang zu vielfältig funktionalisierten Pyridinen, die unter Verwendung bekannter Methoden schwer herzustellen sind, ermöglicht. Kürzlich entwickelten die Gruppen von Beller^[5a] und Milstein^[6a] sowie unsere Gruppe^[6b] nachhaltige katalytische Pyrrolsynthesen, die auf dehydrierenden Kondensationsschritten beruhen (Schema 1, oben).



Schema 1. Bekannte relevante Pyrrolsynthesen und die hier vorgestellte Pyridinsynthese.

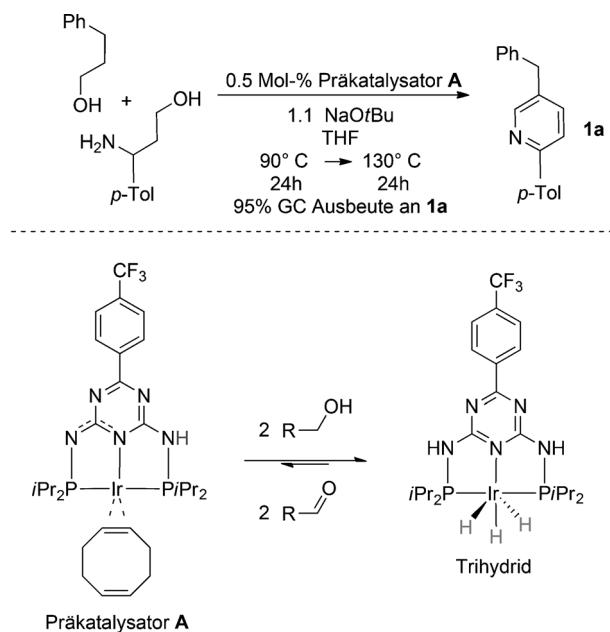
Diese Synthesen basieren auf Beobachtungen der Gruppen von Ishii und Crabtree.^[7] Ishii und Mitarbeiter setzten 2-Aminoethanol oder 2-(Methylamino)ethanol mit einem Überschuss an Propiophenon um und beobachteten die Bildung zweier Pyrrolderivate in Gegenwart eines Katalysators und einer Base.^[7a] Propiophenon fungierte dabei als Ausgangsverbindung und als H₂-Akzeptor. Ausgehend von unserer Pyrrolsynthese (Schema 1, Mitte) scheint unter Verwendung von 1,3-Aminoalkoholen (anstelle von 1,2-Aminoalkoholen) eine neue [2+4]-Pyridinsynthese möglich und wird hier beschrieben. Primäre und sekundäre Alkohole fungieren als C₂-Bausteine, die im einleitenden Schritt mit 1,3-Aminoalkoholen eine dehydrierende Schiff-Basenreaktion (Schema 1, unten) eingehen.^[8] Mechanistische Untersuchungen ergaben eine deutlich langsamere Oxidation der Aminoalkohole, was diese Iminbildung selektiv ermöglicht (Abbildungen 1 und 2 der Hintergrundinformationen (HI)). Anschließend wird die verbleibende Hydroxyalkylgruppe dehydriert, und Olefinbildung unter intramolekularem Ringschluss und Wasserabspaltung kann beobachtet werden.^[9] Zum Schluss kommt es zur Aromatisierung unter Freisetzen von H₂ (Abbildungen 3 und 4 der HI). In der Summe werden während der Reaktion zwei Äquivalente Wasser und drei Äquivalente Wasserstoff freigesetzt (Schema 1). Durch den eingesetzten Alkohol werden die Positionen 2 und 3 des Pyridinringes adressiert; die Positionen 4–6 werden durch das Substitutionsmuster des Aminoalkohols bestimmt. So sind vielfältig substituierte Pyridinderivate regioselektiv zugänglich. Die Umsetzung von 3-Phenylpropanol mit 3-Amino-3-p-tolylpropan-1-ol wurde untersucht, um geeignete Reaktionsbedingungen für die neue Pyridinsynthese zu finden (Schema 2, oben). Ausgangspunkt bezüglich der Katalysatoroptimierung waren Ir-Komplexe, stabilisiert durch P,N-Liganden, die aliphatische Aminoalkohole als Alkylierungsreagentien nutzen können, ohne diese am N-Atom einer Aminalkylierung zu unterziehen.^[6b,10] Eine derartige Selektivität ist Voraussetzung für den Einsatz als Katalysator in unserer Pyridinsynthese, da Aminoalkohole Ausgangsverbindungen sind. Prækatalysator **A** (Schema 2) ergab die höchsten GC-Ausbeute in der Testreaktion. Details der Ligand- und Komplexsynthesen sind in den Hintergrundinformationen aufgeführt.

Nach der Optimierung der Reaktionsbedingungen (Lösungsmittel, Base, Temperatur: siehe HI für Details) konnten 95% Ausbeute an **1a** (Schema 2, oben) unter Verwendung von 0.5 Mol-% an Prækatalysator **A** erhalten werden. Nach einer Reaktionszeit von 24 h bei 90 °C war es notwendig, die Reaktionen weitere 24 h bei 130 °C laufen zu lassen, um bessere Ausbeuten zu erhalten. Trotz vollständigem Umsatz des Aminoalkohols und der Bildung eines beachtlichen An-

[*] S. Michlik, Prof. Dr. R. Kempe
Lehrstuhl Anorganische Chemie II
Universität Bayreuth
95440 Bayreuth (Deutschland)
E-Mail: kempe@uni-bayreuth.de

[**] Dieses Projekt wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft unterstützt (DFG KE 756/23-1).

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201301919> zu finden.



Schema 2. Optimierte Reaktionsbedingungen (oben) und Bildung des Katalysatorvorratskomplexes (Trihydrid, unten rechts).

teils am angestrebten Pyridin innerhalb der ersten 24 h war noch eine signifikante Menge an nicht cyclisiertem Iminoketon-Intermediat (Schema 1, unten links) beobachtbar.

Tabelle 1: Dargestellte 2,4-; 2,5-; 2,6- und 3,5-disubstituierte Pyridine.^[a]

			Präkatalysator A → -2 H ₂ O; -3 H ₂			
Alkohol	Aminoalkohol	Produkt ^[b] Präkat. A [Mol-%] (Ausb. [%])	Alkohol	Aminoalkohol	Produkt ^[b] Präkat. A [Mol-%] (Ausb. [%])	
1a		 0.5 (90)	1k		 0.5 (63)	
1b		 0.5 (86)	1l		 0.3 (70)	
1c		 1.5 (86)	1m		 1.5 (93)	
1d		 0.5 (92)	1n		 1.5 (94)	

Als Katalysatorvorratskomplex wurde ein Iridium(III)-trihydrid-Komplex (Schema 2, unten rechts) identifiziert. Er kann ausgehend von Präkatalysator A beispielsweise durch Umsetzung mit Alkoholen bei Temperaturen oberhalb von 70°C (Schema 2, unten) oder durch Reaktion mit H₂ hergestellt werden. Das Trihydrid ist während der gesamten Katalyse nachweisbar (NMR-Spektroskopie), und es wurde keine merkliche Zersetzung beobachtet. In der Pyridinsynthese wurde Präkatalysator A eingesetzt, weil das Trihydrid äußerst lufotempfindlich und damit schwerer handhabbar ist. Das Trihydrid wurde quantitativ aus Präkatalysator A in weniger als 30 min unter katalytischen Bedingungen gebildet.

Nach der Optimierung der Reaktionsbedingungen wurde die Anwendungsbreite der neuen Pyridinsynthese untersucht. Durch die 1,3-Aminoalkohole sowie die primären oder sekundären Alkohole konnten diverse funktionelle Gruppen eingebracht werden. Verschieden substituierte 1,3-Aminoalkohole wurden dazu mit 3-Phenylpropanol umgesetzt, und aryl- sowie alkylsubstituierte Pyridine (**1a-f**; Tabelle 1) konnten in vorwiegend sehr guten Ausbeuten an isoliertem Produkt erhalten werden. Anschließend setzten wir verschiedene primäre Alkohole ein. Diese Verbindungen (**1g-o**; Tabelle 1) trugen eine Tolylgruppe in Position 2 des Pyridinringes, die durch den Aminoalkohol eingebracht wurde. Neun unterschiedliche primäre Alkohole kamen zum Einsatz, von denen sieben neue Pyridinderivate ergaben (grau in Tabelle 1). Die etwas niedrigeren Ausbeuten der Produkte **1j,k** (Tabelle 1) können mit der Bildung von *p*-Tolyl-(6-*p*-tolyl-

Tabelle 1: (Fortsetzung)

Alkohol	Aminoalkohol	Produkt ^[b] Präkat. A [Mol-%] (Ausb. [%])	Alkohol	Aminoalkohol	Produkt ^[b] Präkat. A [Mol-%] (Ausb. [%])
1e 		 1.5 (61)	1o 		 1.0 (35)
1f 		 0.5 (92)	1p 		 0.5 (48)
1g 		 1.0 (85)	1q 		 0.05 (54 ^[c])
1h 		 1.0 (85)	1r 		 0.5 (57 ^[c])
1i 		 0.5 (94)	1s 		 1.5 (61)
1j 		 0.5 (70)			
		 1.0 (45)			

[a] Reaktionsbedingungen: 12.0 mmol Alkohol, 3.0 mmol Aminoalkohol, 3.3 mmol NaOtBu, 10.0 mL THF, Präkatalysator A, 24 h/90°C → 24 h/130°C. Die grau dargestellten Pyridine waren bisher unbekannt. [b] Ausbeute an isoliertem Produkt. [c] 24 h/90°C.

pyridin-3-yl)methanamin (**1o**; Tabelle 1) als ein Nebenprodukt erklärt werden. Es entsteht durch Selbstkondensation zweier Aminoalkohol-Moleküle. Wenn man keine zusätzliche Alkoholkomponente hinzugibt, kann diese Nebenreaktion bevorzugt werden (35% Ausbeute an isoliertem Produkt) und führt zu 5-(Aminomethyl)pyridinen (**1o**; Tabelle 1).

Wir konnten zeigen, dass die neue Pyridinsynthese sehr gut mit primären Alkoholen funktioniert. Somit ergab sich ein effizienter Zugang zu 2,5-disubstituierten Pyridinen. Nutzt man nun 1-substituierte Ethanolderivate sind 2,6-disubstituierte Pyridine herstellbar. Zwei Beispiele wurden synthetisiert (**1q,r**; Tabelle 1). Es wurden jedoch niedrigere Ausbeuten an isoliertem Produkt beobachtet, da es in einer Nebenreaktion zur Bildung der entsprechenden cyclischen Imine oder Tetrahydropyridine kommt. Die ungeschützten Positionen 3–5 des Pyridinringes ermöglichen eine relativ einfache Hydrierung der durch Ringschluss gebildeten C–C-Doppelbindung anstelle der Freisetzung von Wasserstoff. Weiterhin sind 2,4-disubstituierte Pyridine zugänglich (**1p**;

Tabelle 1). Über die Wahl des entsprechenden Aminoalkohols können auch 3,5-disubstituierte Pyridine, die mithilfe elektrophiler Substitutionsreaktionen nur unter sehr harschen Reaktionsbedingungen zugänglich sind, leicht synthetisiert werden (**1s**; Tabelle 1). Wegen der Verträglichkeit mit vielen funktionellen Gruppen, beispielsweise Chloriden, Aminen, Ethern, Olefinen, Heteroarenen und metallorganischen Fragmenten, ist eine breite Anwendbarkeit der hier vorgestellten Synthese zu erwarten. Die Methode ist besonders effizient bezüglich der Herstellung unsymmetrisch substituierter Pyridine. Weiterhin deuten die vielen erstmals hergestellten Pyridine an (grau dargestellte Beispiele in Tabelle 1), dass unsere Methode die bestehenden Synthesevorschriften bezüglich der Anwendungsbreite signifikant erweitert.

Wir waren ebenfalls an der Herstellung bicyclischer Pyridine ausgehend von cyclischen Alkoholen interessiert. Die Optimierung der Reaktionsbedingungen wurde am Modellsystem 3-Aminopropan-1-ol/Cycloheptanol durchgeführt.

Unter Nutzung der optimierten Bedingungen wurden bicyclische Pyridine hergestellt, unter anderem hochsubstituierte Beispiele (**2g,h**; Tabelle 2).

Weiterhin sind so bicyclische Pyridine mit chiralen Substituenten ausgehend von preiswerten chiralen Naturstoffen zugänglich (**2c,d**; Tabelle 2). Die hier vorgestellte Pyridinsynthese ist nachhaltig. Nicht nur ungiftige, sondern auch nützliche Nebenprodukte wie Wasserstoff werden gebildet. Außerdem können die beiden Ausgangsverbindungen, die

Alkohole und die 1,3-Aminoalkohole aus erneuerbaren Ressourcen oder Abfallrohstoffen gewonnen werden. Lignocellulosehaltige Materialien sind in großen Mengen verfügbar,^[11] sie sind unverdaulich und können (partiell) zu Alkoholen oder Polyolen umgewandelt werden.^[12] Die 1,3-Aminoalkohole können aus 1,3-Diolen und Ammoniak unter Verwendung der Wasserstoff-Autotransfer-Methode hergestellt werden^[13,14] oder sind ausgehend von Malonsäure, Alkoholen oder Aldehyden und Ammoniak zugänglich.^[15]

Wir haben hier eine neue katalytische Pyridinsynthese vorgestellt. Sie eröffnet den Zugang zu vielfältig und regioselektiv substituierten Pyridinen. Eine besondere Stärke ist die effiziente Herstellung unsymmetrischer Pyridine. Ein breites Spektrum an funktionellen Gruppen wird toleriert. In einer dehydrierenden Kondensationsreaktion werden drei Äquivalente H₂ pro gebildetes Pyridinfragment freigesetzt. Die benötigten Ausgangsmaterialien können aus erneuerbaren Ressourcen gewonnen werden, wobei Ammoniak die Stickstoffquelle ist. Die Synthesemethode ist Teil der so genannten „neuen (katalytischen) Chemie“, des Zugangs zu praktisch jeder organischen Verbindung ausgehend von erneuerbaren Ressourcen. Die große Anwendungsbreite unserer Pyridinsynthese könnte eine schnelle Akzeptanz dieser Reaktion zur Folge haben und damit auch der „neuen Chemie“ schneller zum Durchbruch verhelfen.

Eingegangen am 7. März 2013

Stichwörter: Alkohole · Dehydrierungen · Iridium · Nachhaltige Ressourcen · Pyridin

Tabelle 2: Synthese bicyclischer Pyridine.^[a]

	Alkohol	Aminoalkohol	Produkt ^[b] Präkat. A [Mol-%] (Ausb. [%])
2a			 0.5 (91)
2b			 0.5 (70)
2c			 0.5 (82 ^[c])
2d			 1.0 (76 ^[c])
2e			 0.5 (96)
2f			 0.5 (84)
2g			 1.0 (80)
2h			 1.0 (84)

[a] Reaktionsbedingungen: 6.0 mmol cyclischer Alkohol, 3.0 mmol Aminoalkohol, 3.3 mmol NaOtBu, 10.0 mL THF, Präkatalysator A, 24 h/90°C. Die grau dargestellten Pyridine waren bisher unbekannt. [b] Ausbeute an isoliertem Produkt. [c] 12.0 mmol cyclischer Alkohol.

- [1] a) M. D. Hill, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 12052–12062; b) G. Jones, *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, Bd. 5 (Hrsg.: A. R. Katritzky, C. W. Rees, E. F. V. Scriven, A. McKillop), Pergamon, Oxford, **1996**, S. 167–243; c) G. D. Henry, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 6043–6060; d) J. A. Joule, K. Mills, *Heterocyclic Chemistry*, 4. Aufl., Blackwell Science, Cambridge, **2000**, S. 63–120; e) J. P. Michael, *Nat. Prod. Rep.* **2005**, *22*, 627–646; f) *Pharmaceutical Chemistry, Drug Synthesis*, Bd. 1 (Hrsg.: H. J. Roth, A. Kleemann), Prentice Hall Europe, London, **1988**.
- [2] MDL Drug Data Registry (MDDR), by MDL Informations Systems, Inc; San Leandro, USA.
- [3] A. Kirschning, H. Monenschein, R. Wittenberg, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 670–701; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 650–679.
- [4] J. M. J. Fréchet, M. V. de Meftahi, *Br. Polym. J.* **1984**, *16*, 193–198.
- [5] a) M. Zhang, H. Neumann, M. Beller, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 625–629; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 597–601; b) nach Einreichung unserer Arbeit: K. Iida, T. Miura, J. Ando, S. Saito, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1436–1439.
- [6] a) D. Srimani, Y. Ben-David, D. Milstein, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 4104–4107; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 4012–4015; b) S. Michlik, R. Kempe, *Nat. Chem.* **2013**, *5*, 140–144.
- [7] a) K. Taguchi, S. Sakaguchi, Y. Ishii, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4539–4542; b) N. Schley, G. Dobereiner, R. H. Crabtree, *Organometallics*, **2011**, *30*, 4174–4179.
- [8] B. Gnanaprasam, J. Zhang, D. Milstein, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 1510–1513; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1468–1471.
- [9] B. Blank, R. Kempe, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 924–925.
- [10] a) B. Blank, S. Michlik, R. Kempe, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 2903–2911; b) S. Michlik, T. Hille, R. Kempe, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 847–862.

- [11] C. O. Tuck, E. Pérez, I. T. Horváth, R. A. Sheldon, M. Poliakoff, *Science* **2012**, *337*, 695–699.
- [12] T. P. Vispute, H. Zhang, A. Sanna, R. Xiao, G. W. Huber, *Science* **2010**, *330*, 1222–1227.
- [13] G. Walther, J. Deutsch, A. Martin, F.-E. Baumann, D. Fridag, R. Franke, A. Köckritz, *ChemSusChem* **2011**, *4*, 1052–1054.
- [14] S. Imm, S. Bähn, M. Zhang, L. Neubert, H. Neumann, F. Klasovsky, J. Pfeffer, T. Haas, M. Beller, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 7741–7745; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7599–7603.
- [15] C. Y. K. Tan, D. F. Weaver, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 7449–7461.