

Hoch enantioselektive nukleophile Dearomatisierung von Pyridinen durch Anionenbindungskatalyse**

Olga García Mancheño,* Sören Asmus, Mercedes Zurro und Theresa Fischer

Abstract: Die asymmetrische Dearomatisierung von N-Heterocyclen ist ein wichtiges Verfahren zur Synthese bioaktiver und präparativ wertvoller chiraler Heterocyclen. Allerdings stellt die katalytische, enantio- und regioselektive Dearomatisierung der einfachsten sechsgliedrigen N-Heteroarene, der Pyridine, immer noch eine Herausforderung dar. In dieser Arbeit präsentieren wir die erste hoch enantioselektive, nukleophile Dearomatisierung von Pyridinen durch Anionenbindungskatalyse mit Triazol-basierten H-Donor-Katalysatoren. Im Vergleich zu den geläufigen NH-basierten H-Bindungsdonoren zeigt dieser Organokatalysator eine sehr viel höhere C2-Regioselektivität. Er ist in der Lage, hohe Enantioselektivitäten zu induzieren, indem er einen chiralen Ionenpaar-Komplex mit einem ionischen N-Acylpyridinium-Intermediat bildet. Die Methode bietet eine direkte und nützliche Synthese von chiralen N-Heterocyclen ausgehend von kommerziell erhältlichen Pyridinen.

Pyridinderivate, und vor allem auch die komplexen, teilweise oder ganz gesättigten chiralen N-Heterocyclen, sind eine wichtige Verbindungsklasse natürlicher und synthetischer Substanzen mit breitem bioaktiven Spektrum (Abbildung 1).^[1] Clevidipin,^[2] mit einem 1,4-Dihydropyridin-Rückgrat analog zu NADH, ist z.B. eines der bestverkauften Medikamente zur Regelung des Blutdrucks. Auch viele Alkaloidstrukturen, wie beispielsweise (–)-Pinidinon oder Ibogain mit einem Piperidin- bzw. Isochinuclidin-Gerüst, leiten sich von der Pyridineinheit ab.^[3] Tetrahydropyridine (Piperidin) finden Verwendung als Antikrebsmittel (z.B. Ibrutinib),^[4] zur Behandlung vieler Krankheiten wie Hyperaktivitätsstörungen (z.B. Methylphenidat)^[5] oder als Insektenschutzmittel (z.B. Icaridin).^[6]

Trotz der großen Bedeutung dieser Art von N-Heterocyclen, besteht immer noch ein Mangel an einfachen, milden und direkten Synthesemethoden. Betrachtet man die Fülle an kommerziell erhältlichen aromatischen Systemen, scheint der effizienteste Weg, um zu einer breiten Vielfalt an substitu-

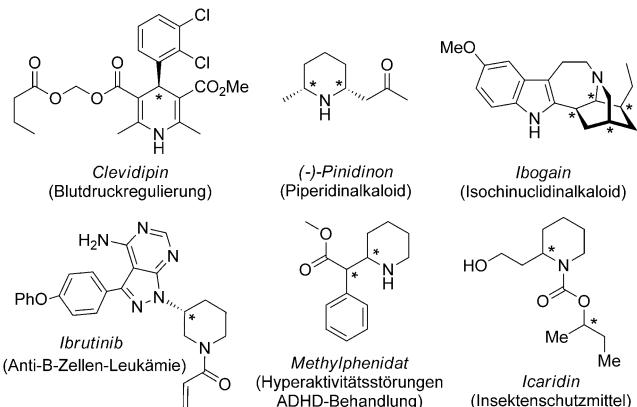
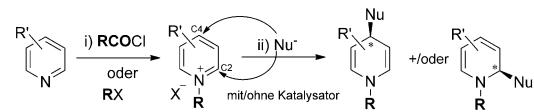


Abbildung 1. Arzneimittel und biologisch aktive N-Heterocyclen.

ierten, enantiomerenangereicherten sechsgliedrigen N-Heterocyclen zu gelangen, die direkte asymmetrische Dearomatisierung zu sein.^[7] Bisher wurden einige Ansätze für die Dearomatisierung von N-Heteroarenen entwickelt. Um Chiralität in das Molekül einzubringen, ist neben metall- und organokatalysierten Hydrierungen^[8] die nukleophile Addition an ein vorab oder in situ hergestelltes Pyridiniumsalz das verbreitetste Verfahren. Asymmetrie wird dann entweder durch die Verwendung eines chiralen Auxiliars am Stickstoffatom ($R^* = \text{chirale RCO- oder R-Gruppe}$; Methode A)^[9] oder durch einen chiralen Übergangsmetallkomplex (L^*M , $L^* = \text{chiraler Ligand}$; Methode B)^[10] (Schema 1) induziert.

Klassische asymmetrische Dearomatisierung von Pyridinen durch nukleophile Addition:



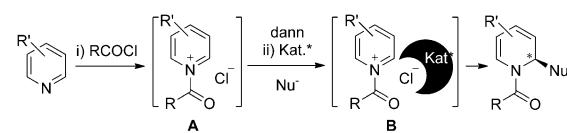
Methode A:
chirales Auxiliar (R^*)

Problem der Regioselektivität: Mischung oder bevorzugte C4-Addition

Stöchiometrisch
Auxiliar als C2-dirigierende Gruppe
Entfernen des chiralen Auxiliars / N-Gruppen-Austausch

Katalytisch: Einsatz von Übergangsmetallen
Einschränkungen:
Regioselektivität: oft C4-blockiert
Deaktivierung durch Koordination: EZG am C3

Unsere Arbeit: Asymmetrische Dearomatisierung durch Anionenbindungskatalyse



Schema 1. Asymmetrische Dearomatisierung von Pyridinen durch nukleophile Addition.

[*] Prof. Dr. O. García Mancheño, S. Asmus,^[+] M. Zurro,^[+] T. Fischer
Institute für Organische Chemie, Universität Regensburg
Universitätsstraße 31, 93053 Regensburg (Deutschland)
E-Mail: olga.garcia-mancheño@ur.de

Prof. Dr. O. García Mancheño
Wissenschaftszentrum Straubing für Nachwachsende Rohstoffe
Schulgasse 16, Straubing (Deutschland)

[+] Diese Autoren haben zu gleichen Teilen zu der Arbeit beigetragen.
[**] Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) für die großzügige Unterstützung.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201502708> zu finden.

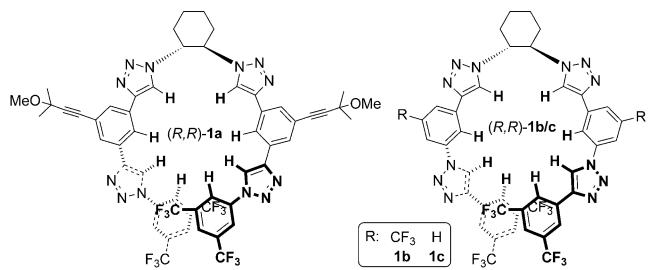
Jedoch stellt die enantioselektive Katalyse von einfachen sechsgliedrigen Heteroarenen (Pyridinen) immer noch eine große Herausforderung dar und beruht bisher noch ausschließlich auf der Übergangsmetallkatalyse.^[7,10] Dies kann darauf zurückgeführt werden, dass 1) in Pyridinen das aromatische System zerstört wird, wohingegen beispielsweise bei Chinolinen oder Isochinolinen die Reaktion energetisch deutlich günstiger ist, da die Aromatizität im anderen Benzolring erhalten bleibt; 2) die Regioselektivität schwierig zu kontrollieren ist, da sowohl Position C4 als auch C2 für nukleophile Additionen gut zugänglich sind und das C4-Additionsprodukt oft sogar als Hauptprodukt beobachtet wird; und 3) der Übergangsmetall-Katalysator durch Koordination an die Pyridinsubstrate oder an die Produkte deaktiviert werden kann.

Aufbauend auf unseren Forschungen im Bereich der Triazol-basierten H-Bindungsdonoren^[11,12] und den jüngsten Fortschritten in der Anionenbindungskatalyse^[13] waren wir daran interessiert, diese Art der Organokatalyse für die asymmetrische nukleophile Dearomatisierung von einfachen Pyridinen zu untersuchen.

Unsere Grundidee war ein effektiver Chiralitätstransfer vom *in situ* gebildeten Kontaktionenpaar **B**, bestehend aus dem ionischen Intermediat **A** und dem Katalysator-Anionen-Komplex, auf das entstehende Dihydropyridinprodukt (Schema 1, unten). Wir beschreiben hier einen neuen Ansatz in der Anionenbindungsorganokatalyse für die hoch enantioselektive Dearomatisierung von Pyridinen mit Silylketen-acetals.

2-Picolin (**3a**) wurde als Modellsubstrat für unsere Studien ausgewählt. Zuerst wurde die Dearomatisierung von **3a** durch die *In-situ*-Bildung des *N*-Troc-Pyridiniumchloridsalzes, gefolgt von der nukleophilen Addition des Silylketen-acetals **4** in Anwesenheit verschiedener chiraler H-Donor-Katalysatoren untersucht (Tabelle 1).^[14] Dabei haben wir unsere kürzlich entwickelten C-H-basierten H-Donor-Katalysatoren **1a–c**^[11c] und die sonst üblichen N-H-basierten H-Donoren wie den Thioharnstoff-Katalysator von Jacobsen (**2a**),^[15] Squaramid (**2b**)^[16] und bifunktionelle Thioharnstoff-Cinchonaalkaloide (**2c**)^[17] getestet (Abbildung 2).

C-H-Wasserstoffbrückendonoren



N-H-Wasserstoffbrückendonoren

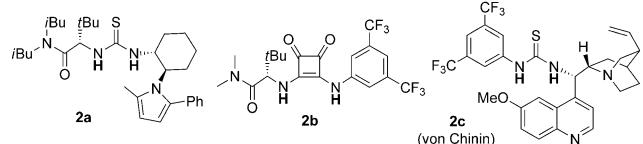
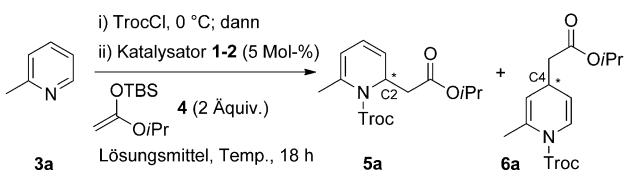


Abbildung 2. Wasserstoffbrückendonorkatalysatoren, die in dieser Studie getestet wurden.

Tabelle 1: Optimierung der Reaktionsbedingungen.^[a]



#	Kat.	Lsgm.	T [°C]	Ausb. [%] ^[b]	5a:6a ^[c]	5a, e.r. ^[d]
1	(R,R)-1a	MTBE	-78	87	92:8	97:3
2	(S,S)-1a	MTBE	-78	87	92:8	4:96
3	(R,R)-1b	MTBE	-78	89	91:9	83:16
4	(R,R)-1c	MTBE	-78	62	91:9	50:50
5	2a	MTBE	-78	66	11:89 ^[e]	57:43
6	2b	MTBE	-78	26	14:86	54:46
7	2c	MTBE	-78	21	17:83	52:48
8	–	MTBE	-78 → RT	68	32:68	50:50
9	(R,R)-1a	MTBE	-78 → RT	88	91:9	96:4
10	(R,R)-1a	THF	-78 → RT	60	33:67	94:6
11	(R,R)-1a	Et ₂ O	-78 → RT	87	92:8	97:3
12	(R,R)-1a	Et ₂ O	-78	91	94:6 ^[f]	98:2
13	(R,R)-1a	Et ₂ O	-40	84	83:17	n.d.
14	(R,R)-1a	Et ₂ O	RT	92	67:33	n.d.

[a] Bedingungen: i) **3a** (1 Äquiv.) und TrocCl (1 Äq.) im jeweiligen Lösungsmittel bei 0°C, 30 min; ii) bei entsprechender Temperatur, Katalysator (5 Mol-%) und **4** (2 Äquiv.) wurden zugegeben und 18 h gerührt.

[b] Ausbeuten der isolierten Produkte. [c] Isomerenverhältnis bestimmt mit ¹H-NMR-Spektroskopie. [d] Enantiomerenverhältnis bestimmt mit chiraler HPLC (Daicel Chiralcel OJ-H Säule). [e] **6a** wurde als Racemat isoliert. [f] **6a** zeigt 54:46 e.r. n.b. = nicht bestimmt.

In unseren ersten Versuchen wurde das aktive, ionische Pyridiniumsubstrat *in situ* bei 0°C in MTBE (Methyl-*tert*-butylether) über 30 min hergestellt und anschließend der Katalysator sowie das Nukleophil **4** bei -78°C hinzugefügt. Die Reaktion wurde bei dieser Temperatur 18 h gerührt. Unter Verwendung von 5 Mol-% des H-Donor-Katalysators **1** oder **2** wurden die Verbindungen **5** und **6** mit hohen Ausbeuten erhalten. Interessanterweise war das Tetrakistriazol **1a** in Hinblick auf Reaktivität, Regio- und Enantioselektivität den NH-basierten Thioharnstoff- und Squaramid-Katalysatoren **2** überlegen (Tabelle 1, Einträge 1–7) und führte zu einer hoch selektiven C2-Addition^[18] (vgl. z. B. das Verhältnis **5:6**, 92:8 (**1a**) und 11:89 (**2a**); Einträge 1 und 5). Wichtig ist, dass bei Durchführung der Reaktion ohne Katalysator eine Hintergrundreaktion beobachtet wurde, die als Hauptprodukt das 1,4-Dihydropyridin **6** ergab (Eintrag 8). Von den drei getesteten C-H-basierten Katalysatoren lieferte (*R,R*)-**1a** die besten Ergebnisse, und das 1,2-Dihydropyridin **5a** wurde mit einem exzellenten Enantiomerenverhältnis von 97:3 erhalten (Eintrag 1). Ein hohes Enantiomerenverhältnis (4:96 e.r.) wurde auch mit (*S,S*)-**1a** erreicht. Für die weiteren Studien wurde (*R,R*)-**1a** verwendet. Eine ähnlich hohe Enantiomerenkontrolle wurde erreicht, wenn die Reaktion nach der Zugabe bei -78°C über Nacht langsam auf Raumtemperatur erwärmt wurde (96:4 e.r. Eintrag 9). In Diethylether ließen sich im Vergleich zu MTBE die besten Ergebnisse erzielen (98:2 e.r., Eintrag 12). Andere Lösungsmittel (siehe Hintergrundinformationen), wie z. B. THF, wurden ebenfalls getestet. Mit diesen wurde eine ähnlich hohe Enantiomerenreinheit.

heit erreicht, bei einem jedoch merklichen Rückgang der Regioselektivität (**5a:6a** = 33:67, Eintrag 11). Wurde die Reaktion bei höheren Temperaturen durchgeführt (-40°C oder Raumtemperatur, Einträge 13 und 14), wurden für **5a** wieder niedrigere Regioselektivitäten beobachtet, was höchstwahrscheinlich auf die Konkurrenz mit der unselektiven Hintergrundreaktion zurückzuführen ist. Aus diesem Grund wurden die Reaktionen vorzugsweise bei -78°C durchgeführt. Mit diesen optimierten Reaktionsbedingungen (5 Mol-% **1a** als H-Donor-Katalysator in Et_2O bei -78°C) wurde die Substratbreite mit verschiedenen substituierten Pyridinen untersucht (Tabelle 2).

Tabelle 2: Substratbreite der Reaktion.^[a–c]

Reaction scheme: $\text{R}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{N}=\text{C}_6\text{H}_5$ (3) + $\text{Cl}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{Cl}$ (1 Äquiv.) in Et_2O at 0°C or RT, 30 min; then $(R,R)-\text{1a}$ (5 Mol-%) and $\text{OTBS}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{Pr}$ (4) (2 Äquiv.) in Et_2O at -78°C for 18–24 h. Products: **5** (C2-adduct, R-substituted) and **6** (C3-adduct, Troc-substituted).

Product	Yield	e.r.
5a	88%	98:2 e.r. ^{[d][e]}
5b	68%	99:1 e.r. ^[e]
5c	87%	96:4 e.r.
5d	80%	95:5 e.r.
5e	72%	96:4 e.r.
5f	50%	83:17 e.r. ^{[f][g]}
5g	70%	75:25 e.r.
5h	85%	94:6 e.r.
6i	65%	90:10 e.r. ^[h]
6j	87%	86:14 e.r. ^[h]
6k	74%	81:19 e.r. ^[h]
5l	67%	88:12 e.r. ^{[e][f]}
5m	95.5 e.r.	75:25 e.r. 72% (61:39 5:6) ^[i]
5n	95.5 e.r.	72% (35:65 5:6) ^[i]

[a] Bedingungen: i) 3 (1.0 Äquiv.) und TrocCl (1.0 Äquiv.) in Et_2O , 30 min bei 0°C oder RT, dann -78°C ; ii) Zugabe von $(R,R)-\text{1a}$ (5 Mol-%) und 4 (2 Äquiv.) (18–24 h bei -78°C). [b] Ausbeuten der isolierten Produkte. [c] Enantiomerenverhältnis bestimmt mit chiraler HPLC (Daicel Chiralcel OJ-H und OD-H Säulen). [d] 2-mmol-Ansatz. [e] Das Verhältnis von **5/6** von 94:6 wurde durch NMR-Spektroskopie des Rohprodukts bestimmt. [f] Reaktion bei -60°C für 48 h. [g] Produkt der Reaktion mit 4-Methoxypyridin. [h] Spuren des Regiosomers **5** wurden mit HPLC bei $\lambda = 290$ – 300 nm bestimmt. [i] Durch NMR-Spektroskopie bestimmtes Verhältnis nicht trennbarer Regiosomere.

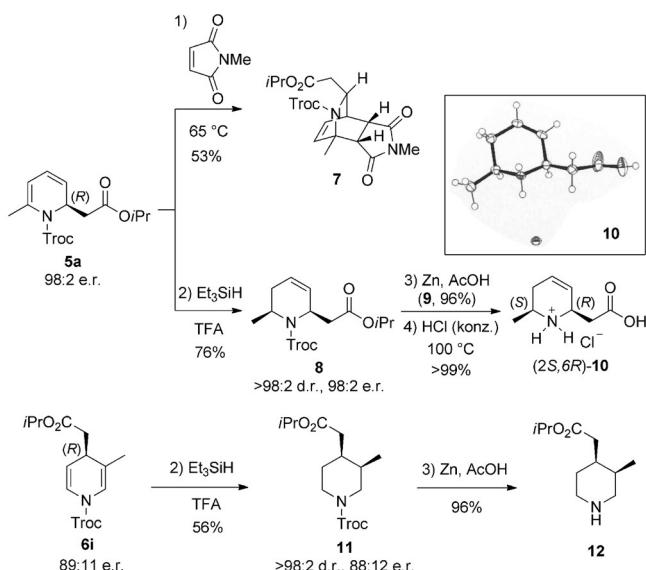
Mit dem Modellsubstrat **3a** konnte die Reaktion auf 2 mmol hochskaliert werden, ohne dass die Ausbeute oder Enantioselektivität (88%, 98:2 e.r.) negativ beeinflusst wurde. Der Katalysator **1a** konnte mit einer Ausbeute von 95% isoliert und wiederverwendet werden, ohne dass eine

Veränderung in der Reaktivität, Regio- und Enantioselektivität beobachtet wurde.^[19] Das Enantiomerenverhältnis konnte auf 99:1 erhöht werden, indem anstatt 2-Picolin 2-Ethylpyridin als Substrat verwendet wurde. Auch Pyridinderivate mit anderen Alkylgruppen, wie Methyl oder *tert*-Butyl in der 2- und/oder 4-Position, sowie auch mit elektronenziehenden Gruppen, wie 4-Cyano, konnten ohne weiteres eingesetzt werden und lieferten die 1,2-Dihydropyridine **5c–e** und **5g** mit ähnlich hohen Enantioselektivitäten (94:6–97:3 e.r.). Die Reaktion mit 4-Methoxypyridin musste allerdings bei -60°C durchgeführt werden, da die Reaktivität bei -78°C zu gering war. Außerdem konnte nur so eine zufriedenstellende Enantiomerenreinheit bei der Umsetzung zum entsprechenden Hydroxyderivat **5f** (50%, 83:17 e.r.) erreicht werden. Des Weiteren führte der Einsatz von aromatisch substituierten Pyridinsubstraten, wie 4-Phenylpyridin, zu einem weniger effizienten Chiralitätstransfer, folglich resultierend in einem eher moderaten Enantiomerenverhältnis von 75:25 bei jedoch trotzdem guter Ausbeute von 70% (**5g**).

Unerwarteterweise kehrte sich die Regioselektivität um, wenn C3-substituierte Pyridine mit Methyl- oder Chlorgruppen oder einem 2,3-Cyclopentanring verwendet wurden.^[20–22] Die 1,4-Dihydropyridine **6i–k** wurden mit einem vergleichsweise hohen Enantiomerenverhältnis von 90:10 erhalten. Da das chirale Ionenpaar am Stickstoffatom des ionischen Intermediats erwartet wird, würde man an der 4-Position eigentlich eine schlechtere Enantioselektivität annehmen. Darüber hinaus wurde die normale C2-Selektivität bei großen, aber weniger sterisch anspruchsvollen Ringen wie 1,2-Cycloheptan beobachtet, wobei **5l** mit einem guten Enantiomerenverhältnis von 88:12 bei -60°C erhalten wurde. Mit einer elektronenziehenden und sterisch weniger anspruchsvollen Gruppe, wie beispielsweise Nitril in der C3-Position, war die Regioselektivität jedoch niedriger (61:39 **5m:6m**). Trotzdem wurden die hohen Enantioselektivitäten vor allem bei **5m** (95:5 e.r.) beobachtet. Abschließend wurde dieses Verfahren auch für den herausforderndsten Fall, das unsubstituierte Pyridin, getestet. Obwohl eine C2/C4-Konkurrenz bei der Addition beobachtet wurde, verlief die Reaktion sehr gut, und wir erzielten hohe Enantioselektivitäten für die C2-Addition an **5n** (95:5 e.r.).

Zum Schluss sollte der Nutzen dieses Verfahrens demonstriert werden. Dazu wurde das 1,2-Dihydropyridin **5a** durch eine Diels-Alder-Reaktion mit *N*-Methylmaleimid in ein Isomer des Isochinuclidinderivats **7** überführt. Außerdem war es möglich, die chirale β -Aminosäure (2S,6R)-**10** durch diastereoselektive Hydrierung, gefolgt von einer Abspaltung der Troc-Gruppe und Esterhydrolyse herzustellen (Schema 2, oben). Verbindung **10** wurde kristallisiert, und eine Röntgenstrukturanalyse^[23] lieferte die absolute Konfiguration (*R*) am neu gebildeten Stereozentrum. Auch der δ -Aminoester **12** wurde über eine ähnliche Zweistufensynthese ausgehend vom 1,4-Dihydropyridin **6i** (Schema 2, unten) synthetisiert.^[24]

Zusammenfassend wurde die erste hoch enantioselektive nukleophile Dearomatisierung von einfachen Pyridinen mit Hilfe eines anionenbindenden Katalysators entwickelt. Die auf Tetrakistriazol basierenden H-Brücken-Donorkatalysatoren waren gegenüber anderen, ebenfalls auf der NH-Bindung basierenden H-Donoren überlegen und lieferten vor-



Schema 2. Derivatisierung der chiralen Dihydropyridine.

zugsweise 1,2-Dihydropyridine mit Enantiomerenverhältnissen bis zu 99:1. Das Verfahren bietet einen schnellen Weg zur Herstellung hochwertiger, substituierter, chiraler N-Heterocyclen wie Isochinuclidin-, Piperidin- oder Aminosäurederivaten.

Experimentelles

Musterbeispiel: 1,2-Dihydropyridin ((R)-5a): 2-Picolin (198 μ L, 2.0 mmol, 1.0 Äquiv.) wurde in Et_2O (0.1–0.05 M) gelöst und TrocCl (275 μ L, 2.0 mmol, 1.0 Äquiv.) bei 0 °C hinzugegeben. Die resultierende Mischung wurde 30 min gerührt und anschließend auf –78 °C gekühlt. Danach wurden der Katalysator 1a (112.1 mg, 0.10 mmol, 5 Mol-%) und das Silylketenacetal 4 (1.0 mL, 4.0 mmol, 2.0 Äquiv.) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 18 h bei –78 °C gerührt. Das gewünschte Produkt 5a (649.7 mg, 1.75 mmol, 88 %) wurde mittels Säulenchromatographie (Pentan/ EtOAc , 40:1–20:1) aufgereinigt und anschließend isoliert. Das Enantiomerenverhältnis von 98:2 wurde mithilfe chiraler HPLC bestimmt (Chiralcel OJ-H, Heptan/iPrOH (98:2) 1.0 mL min^{–1}, λ = 300 nm): r_l (minor): 6.0 min, r_r (major): 6.9 min). $[\alpha]_{589}^{20}$: –76.0 (c 0.3, CHCl_3). ¹H-NMR (600 MHz, $[\text{D}_6]\text{Aceton}$) δ = 5.99 (ddt, J = 9.2, 5.2, 0.7 Hz, 1H), 5.83 (ddt, J = 9.3, 5.9, 0.9 Hz, 1H), 5.62 (dt, J = 5.3, 1.2 Hz, 1H), 5.27 (td, J = 7.4, 5.9 Hz, 1H), 5.04 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 4.93 (q, J = 6.3 Hz, 1H), 4.81 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 2.44 (dd, J = 7.3, 1.3 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.21 ppm (dd, J = 6.3, 1.0 Hz, 6H); ¹³C-NMR (150 MHz, acetone- D_6) δ = 169.9, 150.9, 123.8, 113.6, 113.2, 112.1, 110.9, 96.3, 75.9, 68.4, 50.9, 42.8, 37.4, 22.1, 22.0 ppm; HRMS: m/z ber. für $[\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{Cl}_3\text{NO}_4\text{Na}]^+$: 392.0194; gef.: 392.0194.

Stichwörter: Anionenbindungskatalyse · Dearomatisierung · Enantioselektivität · Pyridine · Triazole

Zitierweise: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 8823–8827
Angew. Chem. **2015**, *127*, 8947–8951

[1] Für Beispiele siehe: P. Kiuru, J. Yli-Kauhaluoma in *Pyridine and its Derivatives in Heterocycles in Natural Product Synthesis* (Hrsg.: K. C. Majumdar, S. K. Chattopadhyay), Wiley-VCH, Weinheim, **2011**, Kap. 8, S. 267–297; zit. Lit.

- [2] a) M. Nordlander, P. O. Sjoquist, H. Ericsson, L. Ryden, *Cardiovasc. Drug Rev.* **2004**, *22*, 227–250; b) E. D. Deeks, G. M. Keating, S. J. Keam, *Am. J. Cardiovasc. Drugs* **2009**, *9*, 117–134, zit. Lit.
- [3] Für Beispiele siehe: Pinidinon: a) M. Kavala, F. Mathia, J. Kozisek, P. Szolcsanyi, *J. Nat. Prod.* **2011**, *74*, 803; b) M. J. Munchhof, A. I. Mayers, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5399; Ibogain: c) K. R. Alper, *The Alkaloids, Bd. 56*, Academic Press, San Diego, **2001**, Kap. 1 (Ibogain: A review); d) M.-M. Janot, R. Goutarel, US patent US2813873, **1957**.
- [4] a) L. Honigberg, E. Verner, Z. Pan, US patent US2008/0108636 (A1), **2008**; b) I. Sagiv-Barfi, H. E. K. Kohrt, D. K. Czerwinski, P. P. Ng, B. Y. Chang, R. Levy, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2015**, *112*, E966–E972, zit. Lit.
- [5] Für Beispiele siehe: a) D. D. Daly, R. E. Yoss, *Proc. Staff Meet. Mayo. Clin.* **1956**, *31*, 620–626; b) M. J. Battmann, P. J. Percel, D. L. Hensley, K. S. Vishnupad, G. M. Venkatesh, US patent US6344215 (B1), **2002**.
- [6] Für Beispiele siehe: a) N. Scheinfeld, *J. Drugs Dermatol.* **2004**, *3*, 59–60; b) T. M. Katz, J. H. Miller, A. A. Herbert, *J. Am. Acad. Dermatol.* **2008**, *58*, 865–871.
- [7] Übersicht über katalytische asymmetrische Dearomatisierungsreaktionen: a) C. Zhuo, W. Zhang, S. You, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 12662–12686; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 12834–12858; Übersicht über Dearomatisierungen von Heteroarenen: b) Q. Ding, X. Zhou, R. Fan, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 4807–4815.
- [8] Übersichten über asymmetrische Hydrierungen von Heteroarenen: a) F. Glorius, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 4171–4175; b) Y.-G. Zhou, *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 1357–1366; c) D.-S. Wang, Q.-A. Chen, S.-M. Lu, Y.-G. Zhou, *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 2257–2590, zit. Lit.
- [9] Ausgewählte Beispiele: a) D. L. Comins, H. Hong, J. M. Salvador, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 7197–7199; b) D. L. Comins, S. P. Joseph, R. R. Goehring, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4719–4728; c) T. Focken, A. B. Charette, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2985–2988, zit. Lit.
- [10] Ausgewählte Beispiele: a) E. Ichikawa, M. Suzuki, K. Yabu, M. Albert, M. Shibusaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11808–11809; b) Z. Sun, S. Yu, Z. Ding, D. Ma, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 9300–9301; c) M. Á. Fernández-Ibáñez, B. Maciá, M. G. Pizzuti, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9339–9341; *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 9503–9505; d) C. Nadeau, S. Aly, K. Belyk, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 2878–2880; e) Z.-P. Yang, Q.-F. Wu, A.-L. You, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 6986–6989; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 7106–7109.
- [11] a) S. Beckendorf, S. Asmus, C. Mück-Lichtenfeld, O. García Mancheño, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 1581–1585; b) S. Asmus, S. Beckendorf, M. Zurro, C. Mück-Lichtenfeld, R. Fröhlich, O. García Mancheño, *Chem. Asian J.* **2014**, *9*, 2178–2186; c) M. Zurro, S. Asmus, S. Beckendorf, C. Mück-Lichtenfeld, O. García Mancheño, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 13999–14002.
- [12] Ausgewählte Beispiele für Triazol- und Triazoliumsalz-basierte H-Donoren: Triazol-basierte Anionenbinder: a) Y. Li, A. H. Flood, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2649–2652; *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 2689–2692; b) R. M. Meudtner, S. Hecht, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4926–4930; *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 5004–5008; c) H. Juwarker, J. M. Lenhardt, D. M. Pham, S. L. Craig, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3740–3743; *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 3800–3803; Triazolium-Organokatalysatoren: d) K. Ohmatsu, M. Kiyokawa, T. Ooi, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 1307–1309.
- [13] Ausgewählte Übersichten: a) Z. Zhang, P. R. Schreiner, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1187–1198; b) S. Beckendorf, S. Asmus, O. García Mancheño, *ChemCatChem* **2012**, *4*, 926–936; c) M. Mahlau, B. List, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 518–533; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 540–556; d) K. Brak, E. N. Jacobsen,

Angew. Chem. Int. Ed. **2013**, *52*, 534–561; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 558–588; e) D. Seidel, *Synlett* **2014**, *25*, 783–794.

- [14] Banbrechende Arbeit über Thioharnstoff-katalysierte Dearomatisierung mit Silyketenacetalen: a) M. S. Taylor, N. Tokunaga, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6700–6704; *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 6858–6862; Beispiel mit Siladienol-Katalysatoren; b) A. G. Schafer, J. M. Wieting, T. J. Fisher, A. E. Mattson, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 11321–11324; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 11531–11534.
- [15] M. S. Taylor, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10558–10559.
- [16] a) V. Kumar, S. Mukherjee, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 11203–11205; Übersicht über Squaramid-Katalyse; b) J. Alemán, A. Parra, H. Jiang, K. A. Jørgensen, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 6890–6899.
- [17] a) B. Vakulya, S. Varga, A. Csámpi, T. Soós, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1967–1969; b) S. H. McCooey, S. J. Connolly, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6367–6370; *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 6525–6528; c) J. Ye, D. J. Dixon, P. S. Hynes, *Chem. Commun.* **2005**, 4481–4483.
- [18] Regioselektive 1,2-Dearomatisierung von Pyridinen: A. S. Dudnik, V. L. Weidner, A. Motta, M. Delferro, T. J. Marks, *Nat. Chem.* **2014**, *6*, 1100–1107, zit. Lit.
- [19] Ein 2-mmol-Ansatz mit dem zurückgewonnenem Katalysator **1a** führte mit ähnlich guten Ergebnissen zu **5a**: 84 % Ausbeute und 98:2 e.r.
- [20] Nur Spuren von 1,2-Dihydropyridinen **5i–k**, welche ebenfalls ein hohes Enantiomerenverhältnis von 91:9–94:6 zeigten, wurden mit HPLC detektiert. Die substratabhängige Änderung der

Regioselektivität ist noch nicht erklärt. Der Katalysator bewirkt eine relative hohe Stereokontrolle für **6i–k** verglichen mit **6a** (54:46 e.r.), was auf eine weniger effiziente Katalysatoraktivität mit **3i–k** zurückzuführen ist im Vergleich zur konkurrierenden achiralen Hintergrundreaktion mit **3a**, welche zur C4-Addition führt.

- [21] 2,6-Disubstituierte Pyridine zeigen keinen Umsatz, stattdessen aber eine bevorzugte Selektivität für die 1,2-Dearomatisierung durch den Katalysator **1a**.
- [22] Die Struktur von **6** wurde durch NMR-Spektroskopie ermittelt: 1) charakteristische ^1H -NMR-Signale für das Proton am neuen Stereozentrum bei 3.2–3.6 ppm (verglichen mit ca. 5 ppm in **5** (H in α -Position zum N-Atom)); 2) 2D-NMR- und NOESY-Experimente mit **11** bestätigen die regiosomere Struktur.
- [23] CCDC 1054813 ((*2S,6R*)-**10**) beinhaltet die kristallographischen Daten zu dieser Veröffentlichung. Die Daten sind kostenlos beim Cambridge Crystallographic Data Centre erhältlich. Siehe auch die Hintergrundinformationen für die Röntgenkristallstruktur.
- [24] Die absolute Konfiguration (*R*) in Verbindung **6** wurde durch Derivatisierung von 3-Ethylpyridin und Vergleich der $[\alpha]_D$ -Werte bekannter Verbindungen bestimmt (siehe Hintergrundinformationen).

Eingegangen am 24. März 2015,
veränderte Fassung am 1. Mai 2015
Online veröffentlicht am 25. Juni 2015