

Brønsted-Säure-Aktivierung bei der übergangsmetallkatalysierten asymmetrischen Hydrierung N-ungeschützter Imine, Enamine und N-Heteroarene

Zhengkun Yu,* Weiwei Jin und Quanbin Jiang

Asymmetrische Katalyse · Brønsted-Säuren · Heterocyclen · Hydrierungen · Übergangsmetalle

Die asymmetrische Hydrierung spielt in der organischen Synthese eine wichtige Rolle, aber erst in den letzten drei Jahren wurde die Hydrierung von schwierigen Substraten, wie N-ungeschützten Iminen, Enaminen und N-Heteroarenen (1H-Indole, 1H-Pyrrole, Pyridine, Chinoline und Chinoxaline) vermehrt untersucht. Wenn man die Wechselwirkungen einer Brønsted-Säure mit einer Lewis-Base betrachtet, könnten Brønsted-Säuren als ideale Aktivatoren von C=N-Bindungen genutzt werden. Dieser Kurzaufsatz fasst aktuelle Entwicklungen bei der übergangsmetallkatalysierten, Brønsted-Säure-aktivierten asymmetrischen Hydrierung dieser anspruchsvollen Substrate zusammen und präsentiert damit eine vielversprechende Substrataktivierungsstrategie für Umwandlungen unter Beteiligung von C=N-Bindungen.

1. Einleitung

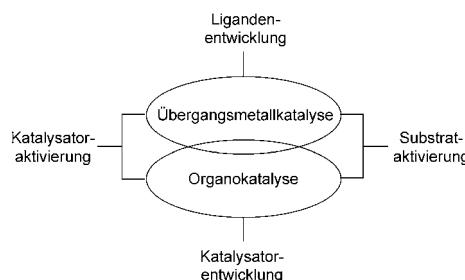
Chirale Amine sind weitverbreitete Struktureinheiten, die in vielen bioaktiven Molekülen wie Pharmazeutika und Agrochemikalien vorkommen. Unter den verfügbaren Methoden zur Synthese chiraler Amine hat sich die übergangsmetallkatalysierte asymmetrische Hydrierung von prochiralen Aminen, Enaminen und N-Heteroarenen als der vielversprechendste Ansatz erwiesen,^[1–5] und die asymmetrische Hydrierung N-geschützter Imine, Enamine und Enamide wurde ausführlich untersucht. Wegen der Tatsache, dass chirale Indoline häufige Strukturbestandteile von Alkaloiden und anderen bioaktiven Naturstoffen sowie Syntheseprodukten sind, hat auch die asymmetrische Hydrierung N-ge-

schützter Indole das Interesse auf sich gezogen.^[6,7] Verschiedene Arbeiten haben sich mit der enantioselektiven Hydrierung von mehrfach substituierten N-Boc-Pyrrolen^[7,8] und Imidazonen^[9] beschäftigt, und gelegentlich wurde die enantioselektive Hydrierung funktionalisierter Pyridine be-

schrieben.^[10,11] Während die enantioselektive Hydrierung von fünfgliedrigen N-Heteroarenen und Pyridinen verhältnismäßig wenig erforscht ist, wurde die enantioselektive Hydrierung der eher unreaktiven Chinoline und Chinoxaline intensiv untersucht.^[12] Dennoch wurde die enantioselektive Hydrierung sowohl von N-ungeschützten Iminen, Enaminen, Indolen und einfachen Pyrrolen als auch von nichtaktivierten Pyridinen, Chinolinen und Chinoxalinen, die normalerweise als schwierige Substrate für die asymmetrische Hydrierung betrachtet werden, bis vor Kurzem nur selten dokumentiert.

Allgemein gibt es zwei Strategien für die enantioselektive Hydrierung von prochiralen Substraten zur Synthese chiraler Amine (Schema 1): a) Katalysatoraktivierung und b) Substrataktivierung. Im ersten Fall wurden verschiedene Übergangsmetallkatalysatoren in Kombination mit Liganden und Additiven^[1–5] oder mit Organokatalysatoren^[13,14] für die enantioselektive Hydrierung von N-geschützten Iminen, Enaminen und einigen N-Heteroarenen verwendet. Als eine gute Alternative hat sich auch die übergangsmetallkatalysierte enantioselektive Transferhydrierung von Iminen in einer azeotropen Mischung von Ameisensäure und Triethylamin erwiesen.^[15] Die zweite Strategie fand Anwendung bei Brønsted-Säure-katalysierten asymmetrischen Transferhy-

[*] Prof. Dr. Z. K. Yu, W. W. Jin, Q. B. Jiang
Dalian Institute of Chemical Physics
Chinese Academy of Sciences (CAS)
457 Zhongshan Road, Dalian, Liaoning 116023 (China)
E-Mail: zkyu@dicp.ac.cn
Prof. Dr. Z. K. Yu
State Key Laboratory of Organometallic Chemistry
Shanghai Institute of Organic Chemistry, CAS
354 Fenglin Road, Shanghai 200032 (China)



Schema 1. Allgemeine Strategien für den Aufbau eines effizienten katalytischen Systems.

dierungen N-geschützter Imine und N-Heteroarene mit Hantzsch-Estern und anderen Reduktionsmitteln.^[16–18]

Weitere Methoden zur Aktivierung N-haltiger Substrate sind ebenfalls bekannt. Zum Beispiel können geschützte acyclische Imine durch Organoborane über die Bildung von Imin-Boran-Addukten^[19] oder durch Lewis-Säuren aktiviert werden.^[20–22] Cyclische Imine werden in ihrer aktivierten Form als Iminium^[23] und Azomethinium^[24] reduziert; Trialkylsilyle werden zur Aktivierung von Pyridinen als Pyridiniumsalze^[25] verwendet, und Pyridin-N-Amidine können auch als aktivierte Pyridine reagieren.^[26] Mit Chlorformiaten als Aktivierungsagentien konnten Chinoline und Isochinoline asymmetrisch hydriert werden.^[27] Durch Kombination von Organokatalyse^[28,29] mit Brønsted-Säuren zur Aktivierung gelangen kürzlich Durchbrüche bei der enantioselektiven Hydrierung von anspruchsvollen Substraten wie N-ungeschützten Iminen, Enaminen, Indolen, einfachen Pyrrolen und N-Heteroarenen.

1.1. Katalysatoraktivierung

Der Aufbau eines effizienten katalytischen Systems kann durch die Kombination von Übergangsmetallkomplexen, organischen Liganden, Additiven und Lösungsmitteln erreicht werden. Diese Strategie, die als „Katalysatoraktivierung“ bezeichnet wird, hat bei der enantioselektiven Hydrierung C=N- und C=C-N-haltiger Verbindungen deutlich mehr Beachtung als andere Verfahren gefunden. Allerdings wurde unlängst auch die durch eine chirale Organophosphorsäure katalysierte asymmetrische Transferhydrierung (ATH) N-geschützter Imine und N-Heteroarene mit Hantzsch-Estern

untersucht. Die Entwicklung von chiralen Liganden hat dabei für die Konstruktion effizienter katalytischer Systeme für die asymmetrische Hydrierung eine wichtige Rolle gespielt.^[30–33]

Zhang und Mitarbeiter legten eine umfangreiche Kollektion von Liganden mit phosphocyclischen Motiven oder atropisomeren Grundgerüsten und Bisphosphanliganden an, die im Gerüst die Struktur von 2,3-*O*-Isopropyliden-2,3-dihydroxy-1,4-bis(diphenylphosphanyl)butan (DIOP) aufweisen.^[31,34] Zhou et al. entwickelten für den gleichen Zweck eine Reihe von chiralen Spiroliganden,^[4,35] und auch andere Ligandentypen wurden auf diesem Gebiet verwendet.^[36–38] Additive spielen bei der enantioselektiven Hydrierung in der Regel eine wichtige Rolle.^[2] Die Variation der Parameter, z. B. Reaktionsmedium,^[39] Katalysatortypen^[40] und Reaktionsführung^[41] können zu effizienten katalytischen Systemen führen.

Die Kombination von Übergangsmetallkatalyse mit Brønsted-Säure-Katalyse oder Organokatalyse findet zunehmend Beachtung als eine Strategie zur Erforschung neuer Reaktionen und zur Überwindung bisheriger Limitierungen bei der Synthese organischer Verbindungen.^[42,43] Eine solche Strategie der kooperativen Katalyse wurde auf die asymmetrische Hydrierung N-geschützter Imine angewendet.^[44–47]

1.2. Substrataktivierung

Zusätzlich zur Katalysatoraktivierung kann auch die Substrataktivierung genutzt werden, um ein effizientes katalytisches System für schwierige Umsetzungen in der organischen Synthese zu entwickeln. 1985 beschrieben Daresbourg und Mitarbeiter^[48] sowie Gibson und El-Omrani^[49] die Hydrierung von Aldehyden durch Gruppe-6-Carbonylhydride und Essigsäure. Vos et al. dokumentierten die Hydrierung von Aceton mit einem Hydrid in einer sauren wässrigen Lösung,^[50] und Bullock und Song erreichten die Hydrierung von substituierten Olefinen mit $[\text{CpMoH}(\text{CO})_3]$ ($\text{Cp} = \text{Cyclopentadienyl}$) und $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$.^[51] Diese Reaktionen ähneln der „ionischen Hydrierung“ mit Silan als Hydriddonor, und die Methode wurde auf die Hydrierung von C=N-Bindungen erweitert.^[52,53] Es scheint, dass die Reaktion über eine schnelle, reversible Protonierung des Substrats mit einem anschließenden Hydridtransfer vom Metallzentrum (oder Si-Atom des Silans) verläuft. Es kann erwartet werden, dass die Reaktionsgeschwindigkeiten mit der Acidität ansteigen.^[50,51]



Prof. Zhengkun Yu promovierte 1995 am DIPC (CAS). Zwischen 1995 und 2003 absolvierte er ein Postdoktorat in den Laboratorien von Prof. Rudolf Aumann (Universität Münster), Prof. John G. Verkade (Iowa State University) und Prof. Chuck Winter (Wayne State University) sowie bei der Japan Corporation of Science and Technology. 2003 kehrte er im Rahmen des „Hundred Talents Program of CAS“ als Professor an das DIPC zurück. Seine Forschungsinteressen umfassen metallorganische Katalysatoren und die katalytische C-X-Bindungsaktivierung.

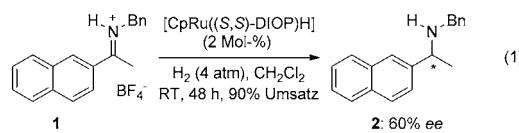


Weiwei Jin studierte an der Central China Normal University Chemie und erhielt seinen BSc und MSc 2006 bzw. 2009. Im September 2009 begann er seine Doktorarbeit am Dalian Institute of Chemical Physics (DIPC) der Chinese Academy of Sciences (CAS) unter der Anleitung von Prof. Zhengkun Yu. Seine derzeitige Forschung konzentriert sich auf übergangsmetallkatalysierte Alkenylierungen.



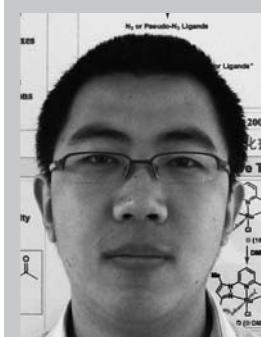
Schema 2. Aktivierungsmöglichkeiten an der C=N-Bindung. LA = -Lewis-Säure.

Auch wenn die Lewis-Säure-Aktivierung von C=N-Bindungen postuliert worden ist (Schema 2), wurde die erste katalytische enantioselektive Hydrierung von C=N-Bindungen über einen ionischen Mechanismus erst 2001 von Norton und Magee vorgestellt [Gl. (1); Bn = Benzyl].^[54] Unter Verwendung des in situ erzeugten Iminiumkations **1** (aus den entsprechenden *N*-Benzyl-Aryliminen und $\text{HBF}_4\text{-OMe}_2$) als Hydrierungssubstrat wurden 90% Umsatz erreicht, und das Zielamin **2** wurde mit 60% ee erhalten. Damit wurde eine vielversprechende Methode zur Aktivierung von C=N-Verbindungen demonstriert.

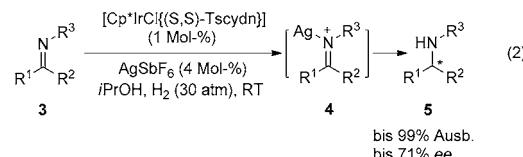


In den letzten Jahrzehnten wurde die asymmetrische Hydrierung von Olefinen und Ketonen ausführlich untersucht,^[55,56] aber die enantioselektive Hydrierung von C=N-Verbindungen bleibt weiterhin ein anspruchsvolles Ziel der organischen Synthese. Fortwährend werden Aktivierungsmethoden für die katalytische Hydrierung der C=N-Bindung erforscht. Dabei konnte gezeigt werden, dass die Lewis-Säure AgSbF_6 sowohl die cyclischen als auch die acyclischen Imine **3** in Rhodium- oder Iridium-katalysierten asymmetrischen Hydrierungen aktiviert, was zu den chiralen Aminen **5** führt [Gl. (2); $\text{Cp}^* = \text{C}_5\text{Me}_5$, Tscydn = *N*-(*p*-Toluolsulfonyl)-1,2-cyclohexandiamin].^[20,21] Das Zwischenprodukt **4**, das in situ durch Koordination eines Silberkations an das Imino-Stickstoffatom entsteht, wurde durch NMR-spektroskopische Messungen in Lösung nachgewiesen. Für die Aktivierung des Imin-Zwischenprodukts bei der reduktiven Aminierung von Aldehyden erwies sich Zink(II)-triflat als effektiv.^[22]

Die Iridium-katalysierte Hydrierung ist eine der besten Methoden für die Herstellung chiraler Amine, eignet sich aber wenig für die Hydrierung von Pyridinen. Trotzdem konnten mithilfe der leicht zugänglichen *N*-Iminopyridinium-Ylide **6** als Startmaterialien die chiralen substituierten Pipe-

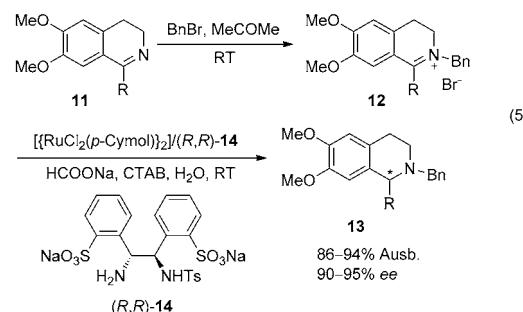
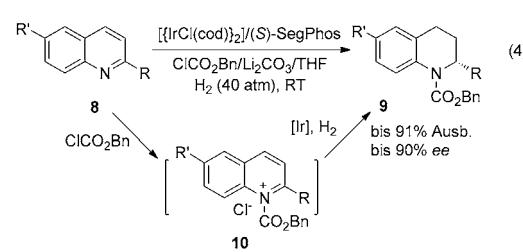
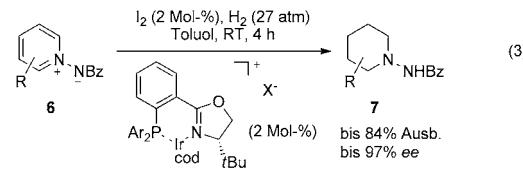


Quanbin Jiang studierte an der Harbin University of Science and Technology Materialchemie und erhielt seinen BSc 2007. Im September 2008 schloss er sich der Gruppe von Prof. Zhengkun Yu am DIPC (CAS) an, um seine Doktorarbeit anzufertigen. Seitdem arbeitet er an der übergangsmetallkatalysierten Aktivierung und Umsetzung von nichtaktivierten C-Cl-Bindungen.



ridinderivate **7** effizient hergestellt werden [Gl. (3); Bz = Benzoyl; cod = 1,5-Cyclooctadien].^[57] Nach der Aktivierung mit Chlorformiaten konnten sowohl Chinoline **8** als auch Isochinoline zu den 3,4-Dihydro-2H-chinolincarbonsäurebenzylestern **9** bzw. den teilweise hydrierten Dihydroisochinolinen hydriert werden [Gl. (4); SegPhos = (4,4'-Bi-1,3-benzodioxol)-5,5'-diylbis(diarylphosphane)].^[27] Die In-situ-Bildung der Chinolinium- und Isochinoliniumsalze (z. B. **10**) führt zu einem teilweisen Abbau der Aromatizität des Startmaterials und erhöht dadurch die Reaktivität. Dank der relativ einfachen Abspaltung der Cbz-Schutzgruppen (Cbz = Benzyloxycarbonyl) ist diese Strategie vielversprechend für die Hydrierung von N-Heteroarenen. Wahlweise können die *N*-Alkyliminiumverbindungen **12** auch als aktivierte Form der cyclischen Imine **11** für asymmetrische Transferhydrierungen in wässrigem Medium verwendet werden. Dabei werden unter Verwendung von HCOONa als Wasserstoffquelle in Gegenwart des wasserlöslichen Liganden **14** [Gl. (5); CTAB = Cetyltrimethylammoniumbromid] die cyclischen Amine **13** erhalten.^[23]

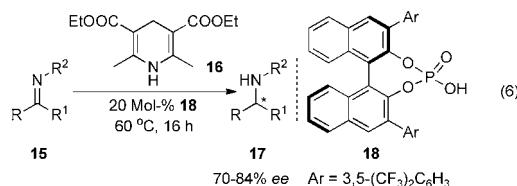
Nur wenige Arbeiten haben sich mit der Funktionalisierung von C=N-Bindungen für deren Reaktivitätserhöhung beschäftigt, weil immer eine ungewünschte Entschützung notwendig ist, um das angestrebte chirale Amin zu erhalten.



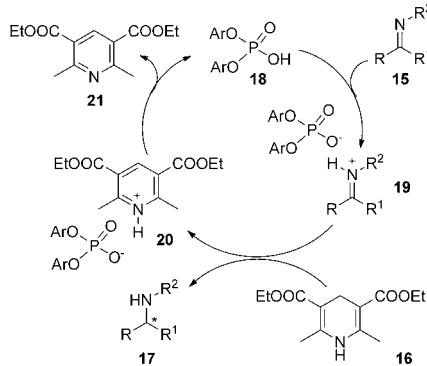
Im Hinblick auf eine geeignete Aktivierung der $C=N$ -Bindung scheint die Brønsted-Säure-Aktivierung^[28,29,58-60] die direkteste, effizienteste, atomökonomischste und umweltfreundlichste Methode zu sein, weil eine Vielfalt von Brønsted-Säuren verfügbar ist und die protonierten Produkte leicht im Rahmen einer basischen Aufarbeitung entschützt werden können.

2. Aktivierung N-geschützter Imine mit Brønsted-Säuren

Da die organokatalytische Transferhydrierung N-geschützter Imine erst kürzlich in verschiedenen Aufsätzen zur Organokatalyse^[13,14] besprochen wurde, wollen wir hier nur einen kurzen Überblick geben. 2005 beschrieben Rueping et al. die erste enantioselektive Brønsted-Säure-katalysierte Transferhydrierung von *N*-Arylketiminen **15** mit dem Hantzsch-Ester Dihydropyridin **16** als Wasserstoffquelle, die eine milde Methode zur Herstellung chiraler sekundärer Amine **17** ist.^[61,62] Die chirale Phosphorsäure **18** zeigte die beste Selektivität für die gewünschten Produkte, was darauf schließen lässt, dass nicht nur sterische, sondern auch elektronische Effekte bei der Umsetzung eine Rolle spielen [Gl. (6)]. Der vorgeschlagene Mechanismus (Schema 3)^[61] verläuft über die Protonierung des Ketimins **15** durch die Brønsted-Säure **18** zum Iminiumintermediat **19**. Ein nach-



folgender Wasserstofftransfer vom Dihydropyridin **16** liefert das gewünschte chirale Amin **17** und das Pyridiniumsalz **20**, aus dem durch einen Protonentransfer **18** wiedergewonnen und das Pyridinderivat **21** gebildet wird. List und Mitarbeiter beschrieben für die organokatalytische asymmetrische Transferhydrierung von *N*-Arylketiminen einen ähnlichen,



Schema 3. Vorgeschlagener Mechanismus für die Brønsted-Säure-katalysierte Transferhydrierung N-geschützter Imine mit Hantzsch-Estern.^[61]

effizienten Brønsted-Säure-Katalysator **22a** ($Ar=2,4,6$ -Tri(isopropyl)phenyl), der dem Typ **18** ähnelt und zwei sperrige Arylgruppen enthält.^[63]

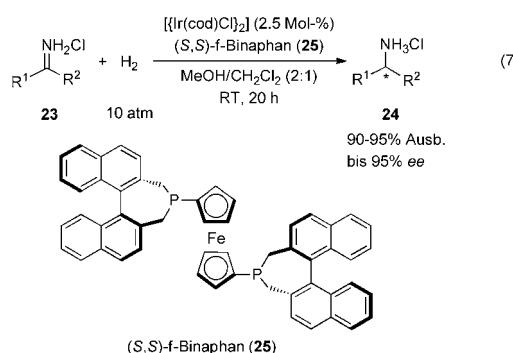
Inspiriert durch die bahnbrechenden Arbeiten von Rueping et al. und Akiyama et al.^[61-64] wurde die durch chirale Phosphorsäuren katalysierte Transferhydrierung von *N*-geschützten Iminen,^[65-69] substituierten Pyridinen,^[70,71] Chinolinen,^[72,73] Chinoxalinen und Chinoxalinonen^[74] unter Verwendung von Hantzsch-Ester-Dihydropyridinen oder Benothiazolinen als Wasserstoffquellen beschrieben. In diesem Kurzaufsatz werden wir auf eine detaillierte Diskussion dieses Aspekts verzichten.

3. Übergangsmetallkatalysierte, Brønsted-Säure-aktivierte asymmetrische Hydrierung anspruchsvoller Stickstoffsubstrate

3.1. Asymmetrische Hydrierung N-ungeschützter Imine

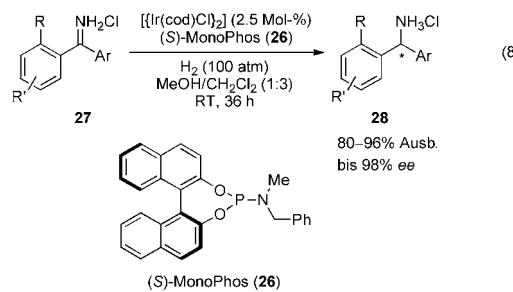
Das Iminiumsalz von *N*-Benzylimin kann durch eine Ruthenium(II)-katalysierte asymmetrische Hydrierung zum chiralen Amin reduziert werden,^[54] während *N*-ungeschützte Imine unter den gleichen Reaktionsbedingungen keinerlei Reaktivität zeigen.^[75] Somit erfordern die derzeit verfügbaren Methoden oft den umständlichen Umgang mit Schutzgruppen, um eine Iminverbindung am Stickstoffatom soweit zu modifizieren, dass sie für die Hydrierung geeignet ist, sowie die anschließende Abspaltung der Schutzgruppe, um das gewünschte Produkt zu erhalten. Darüber hinaus sind *N*-ungeschützte Ketimine schwierig in der Herstellung und Isolierung und liegen oft als komplexe Mischung von *E/Z*-Isomeren und Imin-Enamin-Tautomeren vor. Die erste enantioselektive Transferhydrierung *N*-ungeschützter Ketimine wurde 2010 für *ortho*-Hydroxyarylalkylketimine unter Verwendung von 10 Mol-% einer chiralen Phosphorsäure vom Typ **18**, d. h. **22b** ($Ar=Ph_3Si$), als Katalysator und dem Hantzsch-Di-*tert*-butylester als Reduktionsmittel beschrieben.^[75] Die *ortho*-Hydroxygruppe an der Aryleinheit der Ketiminverbindung ist für die Reaktion essenziell.

Die Entwicklung einer übergangsmetallkatalysierten Hydrierung von *N*-ungeschützten Iminen wurde in der organischen Synthese oft angestrebt, war aber bis vor einigen Jahren erfolglos geblieben. 2009 entwickelten Zhang et al. die erste effiziente und atomökonomische Iridium-katalysierte asymmetrische Hydrierung *N*-ungeschützter Ketimine über deren Hydrochloride **23** als Substrate und Wasserstoffgas als Wasserstoffquelle, wobei die chiralen Amin-Hydrochlorid-Salze **24** als einzige Isomere erhalten wurden [Gl. (7)].^[76] Sowohl der (*S,S*)-f-Binaphan-Ligand (**25**) als auch die Lösungsmittelmischung MeOH/CH₂Cl₂ sind wichtig für die Umsetzung. Die Sperrigkeit der R^2 -Gruppe im Startmaterial hat auch einen offensichtlichen Einfluss auf die Enantioselektivität des chiralen Aminprodukts: Mit der Änderung der R^2 -Gruppe von Me zu *t*Bu verringert sich die Enantioselektivität von 93 auf 80 % *ee*. Um gute bis sehr gute Enantioselektivitäten zu erhalten, sollte die R^1 -Gruppe vorzugsweise eine Aryleinheit sein und R^2 normalerweise eine Alkylgruppe. Von **23** können mehrere Gramm durch metallorganische



Addition von Grignard- oder Organolithiumreagentien an Nitrile und anschließendes Afbangen mit wasserfreiem MeOH hergestellt werden. Die Hydrochloridprodukte **24** waren die einzigen Isomere und wurden als rieselfähige und stabile Feststoffe erhalten. Das Verfahren ist einfach und ermöglicht die enantioselektive Synthese chiraler Amine ohne Verwendung von N-Schutzgruppen.

Durch Verwendung dieser schutzgruppenfreien Substrataktivierungsstrategie mit der Brønsted-Säure HCl gelang in Zhangs Labor die effiziente, Iridium(I)/**26**-katalysierte asymmetrische Hydrierung von substituierten Benzophenoniminen **27** zu den chiralen Diarylmethylaminen **28** [Gl. (8)].^[77] Die Verträglichkeit des Katalysatorsystems mit sauren Reaktionsbedingungen und dem Überschuss an

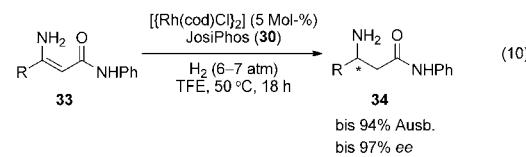
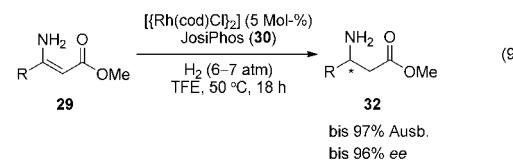


Chloridionen ist bemerkenswert. Die Reaktionen verlaufen effizient in Gegenwart von Chloridionen, obwohl Halogenidionen normalerweise die Übergangsmetallkatalysatoren vergiften.^[78] Die Substitution an der 2-Position der Arylgruppe in **27** ist essenziell für das Erreichen guter bis sehr guter Enantioselektivitäten der gewünschten Produkte **28**. Eine Substitution in 3- oder 4-Position der Arylgruppe verschlechtert jedoch die Enantioselektivität des Produkts. Zusätzlich spielen auch die sterischen und elektronischen Eigenschaften der *ortho*-Substituenten eine wichtige Rolle für die Enantiomerenreinheit der Produkte. Die Verwendung der hoch modularen und preiswerten, kommerziell erhältlichen chiralen Phosphoramiditliganden und die einfache Herstellung der N-ungeschützten Iminsubstrate können eine praktikable Methode zur Synthese chiraler Diarylmethylamine bieten. Anders als die asymmetrische Hydrierung von Ketimin **23**^[76] wird die asymmetrische Hydrierung von **27** unter eher harschen Reaktionsbedingungen durchgeführt (100 atm H₂).

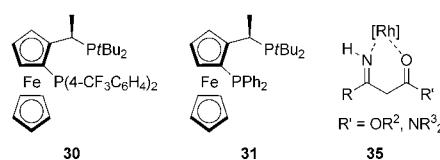
3.2. Asymmetrische Hydrierung N-ungeschützter Enamine

Die enantioselektive Hydrierung ist vielversprechend für die industrielle Herstellung der wichtigen chiralen β-Aminosäuren. Deren Produktion im Großmaßstab über asymmetrische Hydrierung ist allerdings wegen der unumgänglichen *N*-Acyl-Schützung limitiert, weil die Bildung eines Chelatkomplexes der *N*-Schutzgruppe mit dem Metall des Katalysators eine wichtige Rolle für das Erreichen hoher Reaktivität und Enantioselektivität spielt.^[79] Zur Überwindung dieser Hürde verwendeten Zhou et al. eine Kombination von Essigsäure und Iod als Additive, um die Rhodium(I)-katalysierte asymmetrische Hydrierung von N-geschützten Enaminen, d.h. *N,N*-Dialkylenaminen, in Gegenwart von Spirophosphonitliganden zu erleichtern.^[80] Es war bekannt, dass Säuren die Reaktionsgeschwindigkeit von Iridium(I)-katalysierten asymmetrischen Hydrierungen von Iminen beschleunigen, indem sie die Desaktivierung des Katalysators durch die Aminprodukte unterbinden.^[81] Dennoch verringerte die alleinige Verwendung von Essigsäure in dieser Rhodium(I)-katalysierten Hydrierung von Enaminen den Umsatz des Substrats stark. Wurde aber Essigsäure zusammen mit 2 Mol-% Iod verwendet, erhöhte sich die Reaktionsgeschwindigkeit deutlich, wodurch gezeigt werden konnte, dass HOAc das Enaminsubstrat gleichzeitig aktiviert. Um die Einführung und Abspaltung der Acylschutzgruppe zu vermeiden, scheint die Entwicklung eines sehr effizienten Katalysatorsystems für die direkte Hydrierung N-ungeschützter Enaminester eine ideale Lösung zu sein.

Gruppen von Merck und Solvias beschrieben das erste Beispiel einer katalytischen asymmetrischen Hydrierung von N-ungeschützten β-Enaminestern **29** und -amiden **33** mithilfe des Rhodium(I)/JosiPhos-Katalysators mit hoher Enantioselektivität [Gl. (9) und (10)].^[82] Mit 5 Mol-% $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ und den kommerziell erhältlichen JosiPhos-Liganden **30** oder

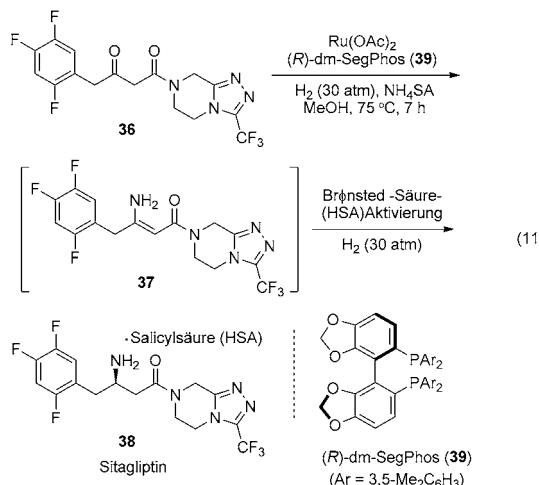


31 als Katalysator gelang die effiziente Hydrierung von **29** und **33** in 1,1,1-Trifluorethanol (TFE) unter milden Reakti-



onsbedingungen, und die entsprechenden Derivate der β -Aminosäuren, d.h. **32** und **34**, wurden in bis zu 97 bzw. 94% Ausbeute und mit 96 bzw. 97% *ee* isoliert. Diese Synthesemethode liefert hohe Enantioselektivität und Reaktivität und ist breit anwendbar. Eine *N*-Acylschutzgruppe ist keine Voraussetzung für die Durchführung solcher Umsetzungen. Erste Daten aus Deuterierungsexperimenten lassen darauf schließen, dass die Reaktion über das Imin-Tautomer **35** verläuft und mechanistisch der Hydrierung von β -Ketoestern und β -Amiden ähnelt.^[83] Ein Nachteil dieser Vorschrift sind die niedrigen Turnover-Zahlen (TON < 1000), die aus der Produktinhibierung resultieren.

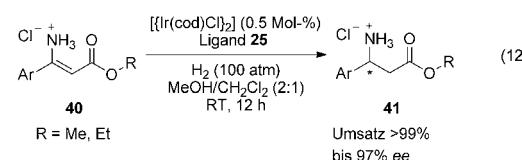
2009 beschrieben Hansen et al. eine sehr effiziente und recht nachhaltige Synthese von Sitagliptin (**38**), einem wirksamen und selektiven DPP-4-Inhibitor für die Behandlung von Diabetes Mellitus Typ 2 (T2DM), mithilfe der Rhodium(I)/*t*Bu-JosiPhos-katalysierten asymmetrischen Hydrierung von Dehydrositagliptin, d.h. dem N-ungeschützten β -Enaminamid **37**.^[84] Steinhuebel et al. aus demselben Labor fanden, dass Brønsted-Säuren die Ruthenium(II)-katalysierte asymmetrische Hydrierung von **37**, dem wichtigsten Zwischenprodukt bei der reduktiven Aminierung von β -Ketoadimid **36**, erheblich beschleunigt und das N-ungeschützte β -Aminoamid **38** liefert [Gl. (11)].^[85] Eine Kombination von Ru(OAc)₂ und (*R*)-dm-SegPhos (**39**) als Katalysator wurde



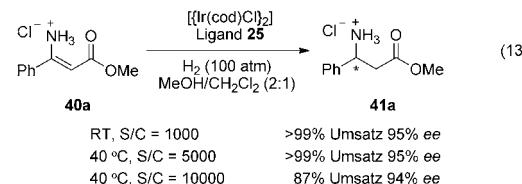
unter Zugabe von Ammoniumsalicylat (NH₄SA) als Aminierungsreagens und H₂ als Reduktionsmittel optimiert. Auf diese Weise lieferte die reduktive Aminierung von **36** Sitagliptin (**38**) als sein Salicylat in bis zu 91% Ausbeute und mit 99.5% *ee*. Für die separate Ru(OAc)₂/**39**-katalysierte Hydrierung von **37** zu **38** mit Wasserstoffgas erwiesen sich Brønsted-Säuren, wie Essigsäure, Benzoësäure, Chloressigsäure, Salicylsäure (HSA) und HSA/NH₄SA, als wirksam. Dies lässt den Schluss zu, dass während der reduktiven Aminierung von **36** NH₄SA nicht nur als Aminierungsreagens wirkt, sondern auch HSA als die Brønsted-Säure freisetzt, was die Hydrierung des Zwischenprodukts **37** verbessert.

2010 beschrieben Zhang et al. das erste Beispiel einer hoch effizienten und enantioselektiven Hydrierung von N-ungeschützten β -Enaminestern, die von einem Komplex aus Iridium(I) und (*S,S*)-f-Binaphan (**25**) katalysiert wird

[Gl. (12)].^[86] Da die β -Aminoesterprodukte in dieser Umsetzung normalerweise den Katalysator stark inhibieren^[87]

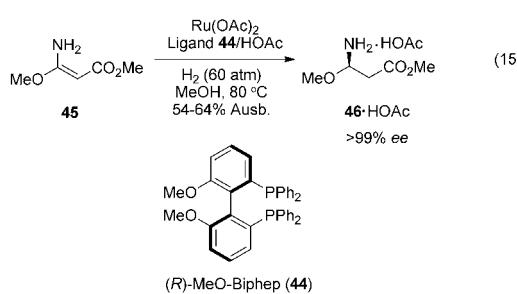
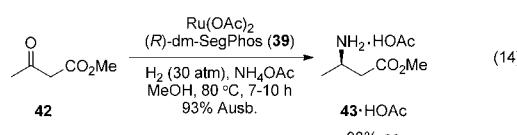


und mit Esterverbindungen in einigen Lösungsmitteln instabil sind,^[88] wurden β -Enamin-Hydrochloridester **40** als Hydrierungssubstrat verwendet, wodurch die β -Aminoester **41** mit bis zu 97% *ee* und hoher Reaktivität (TON > 5000) erhalten wurden. Das Lösungsmittel spielt in diesem Katalysatorsystem eine Schlüsselrolle, und eine MeOH/CH₂Cl₂-Mischung liefert die besten *ee*-Werte sowie hohe Reaktivität. Dieses Katalysatorsystem wurde weiterhin bei der asymmetrischen Hydrierung des β -Enamin-Hydrochloridesters **40a** untersucht, um seine potenzielle Anwendbarkeit zu demonstrieren [Gl. (13)]. Die Reaktion erreichte mit 0.1 Mol-% Katalysator (TON = 1000) bei Raumtemperatur oder mit



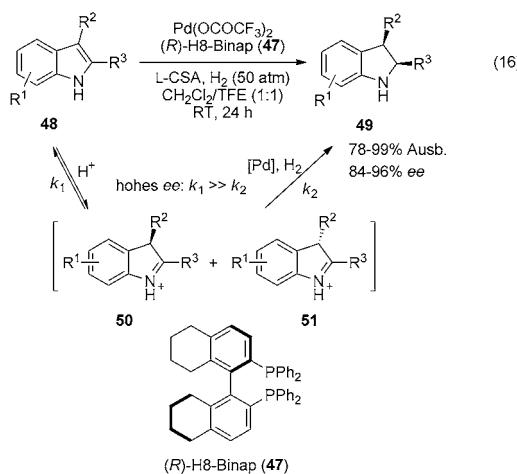
0.02 Mol-% Katalysator (TON = 5000) bei 40 °C vollständigen Umsatz. Mit 0.01 Mol-% Katalysator bei 40 °C verringerte sich der *ee*-Wert nur leicht, und es wurde immer noch eine sehr gute Enantioselektivität (94% *ee*) erreicht. Dies ist bisher der höchste Turnover für eine asymmetrische Hydrierung von N-ungeschützten β -Enaminestern. Die derzeitige Methode eröffnet einen effizienten Zugang zu enantiomerenangereicherten β -Aminosäuren, ohne dass die Verwendung einer Schutzgruppe notwendig ist, und könnte auch auf die Herstellung chiraler Wirkstoffintermediate anwendbar sein.

In Gegenwart des Ru(OAc)₂/(*R*)-dm-SegPhos(**39**)-Katalysators in Gegenwart von Ammoniumacetat liefert die direkte reduktive Aminierung des einfachen β -Ketoesters **42** über sein N-ungeschütztes Zwischenprodukt Methyl-3-amino-2-oxobutanoat den β -Aminoester **43**-HOAc in hoher Ausbeute (93%) und Enantioselektivität (93% *ee*) [Gl. (14)].^[89] Dieser Prozess wurde in einem > 100-kg-Maßstab durchgeführt, wodurch die potenzielle Anwendbarkeit demonstriert wurde. Auf ähnliche Weise wurde ein Ru(OAc)₂/(*R*)-MeOBiphep(**44**)/HOAc-Katalysatorsystem auf den Schlüsselschritt der Synthese von (*S*)-3-Amino-4-methoxybutan-1-ol angewendet. Dieser Schlüsselschritt ist die asymmetrische Hydrierung des N-ungeschützten Enamins **45** des kommerziell erhältlichen β -Ketoesters Methyl-4-methoxy-3-oxybutanoat, wodurch das Zielmolekül **46** in moderater Ausbeute und mit sehr guter Enantioselektivität erhalten wird [Gl. (15)].^[90]



3.3. Asymmetrische Hydrierung N-ungeschützter Indole

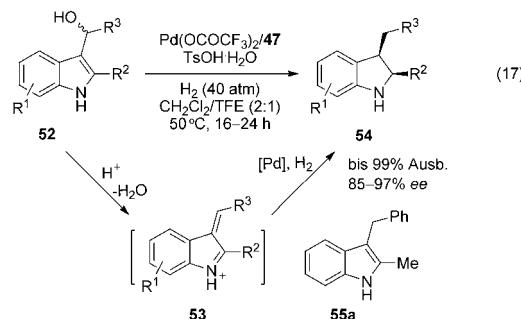
Während Fortschritte auf dem Gebiet der enantioselektiven Hydrierung N-geschützter Indole erzielt wurden,^[91-97] bleibt die effiziente Hydrierung N-ungeschützter Indole schwierig. Vor Kurzem präsentierte Zhou et al. die erste übergangsmetallkatalysierte, Brønsted-Säure-aktivierte asymmetrische Hydrierung einfacher Indole [Gl. (16)].^[98] Mit



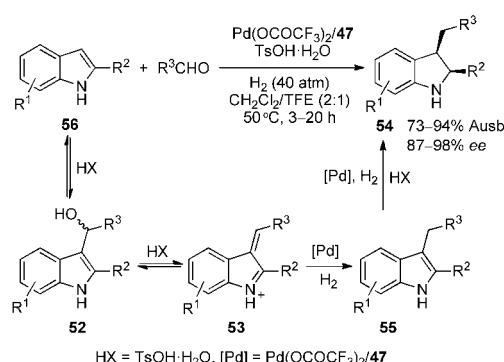
einem $\text{Pd(OCOCF}_3)_2/(\text{R})\text{-H8-Binap (47)}$ -Komplex als Katalysator und L-Camphersulfonsäure (L-CSA) als Aktivator gelang eine hoch enantioselektive Hydrierung der einfachen ungeschützten Indole **48** zu den chiralen Indolinen **49**. Ohne Brønsted-Säure fand keine Reaktion statt. Das Lösungsmittel spielte bei dieser Umsetzung eine wichtige Rolle, und die besten Ergebnisse wurden in einem Lösungsmittelgemisch von CH_2Cl_2 und TFE (v/v, 1:1) erhalten. Die Variation von Temperatur und Wasserstoffdruck hatte keinen merklichen Effekt auf die Enantioselektivität. Isotopenmarkierungsexperimente mit 2-Methylindol unter Verwendung von D_2 und $[\text{D}_3]\text{TFE}$ zeigten, dass das N-ungeschützte Indol durch eine Brønsted-Säure aktiviert werden kann, wodurch in situ die Iminiumsalze **50** und **51** gebildet werden, die im Anschluss unter Palladium-Katalyse hydriert werden. Die Hydrierung

der intermediären Iminiumsalze ist der enantioselektivitätsbestimmende Schritt für 2-substituierte Indole, während der enantioselektivitätsbestimmende Schritt für 2,3-disubstituierte Indole die Protonierung der C-C-Doppelbindung und die Hydrierung der Iminiumsalze ist. Dieser Prozess ist eigentlich eine dynamisch-kinetische Racematspaltung mit $k_1 \gg k_2$.

Auf ähnliche Weise wurde die Brønsted-Säure-vermittelte, durch Dehydrierung eingeleitete asymmetrische Hydrierung N-ungeschützter 3-(α -Hydroxyalkyl)indole (**52**) durchgeführt [Gl. (17); $\text{TsOH} = p$ -Toluolsulfonsäure].^[99] Die ein-



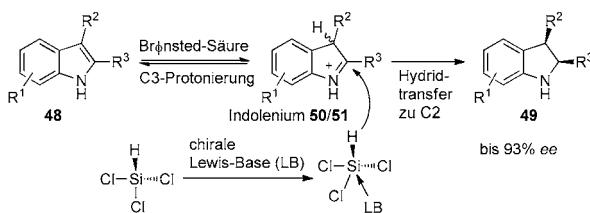
fach zugänglichen Indole **52** konnten leicht dehydriert werden und bildeten in Gegenwart von *p*-Toluolsulfonsäure-Hydrat die vinylogen Iminiumintermediate **53** in situ, wodurch die Aromatizität des Substrats teilweise aufgehoben wurde. Diese Zwischenprodukte wurden anschließend mit dem $\text{Pd(OCOCF}_3)_2/47$ -Katalysator hydriert. Diese Methode eröffnete einen einfachen und schnellen Zugang zu chiralen 2,3-disubstituierten Indolinen **54**. Ein Kontrollexperiment zur Hydrierung von (2-Methyl-1*H*-indol-3-yl)phenylmethanol bei verschiedenen Temperaturen lässt darauf schließen, dass die enantioselektive Hydrierung von **52** über Zwischenstufen des Typs 3-Benzyl-2-methyl-1*H*-indol (**55a**) ablaufen könnte. Mithilfe desselben Katalysatorsystems wurde auch **54** durch die Palladium/Brønsted-Säure-katalysierte Tandemreaktion von 2-substituierten N-ungeschützten Indolen **56** mit Aldehyden unter Verwendung von H_2 als Reduktionsmittel synthetisiert (Schema 4).^[100] Die Herstellung der 2,3-disubstituierten Indoline **54** kann auch als eine Brønsted-Säure(HX)-vermittelte dreistufige Reaktion und Palladium-katalysierte



Schema 4. Synthese 2,3-disubstituierter Indoline.^[100]

Hydrierungen

zweistufige Reaktion angesehen werden. Chen, Sun und Mitarbeiter entwickelten kürzlich die erste organokatalytische direkte asymmetrische Reduktion ungeschützter 1*H*-Indole zu chiralen Indolinen (Schema 5).^[101] Die Reaktion verläuft über die C3-Protonierung mit dem in situ erzeugten

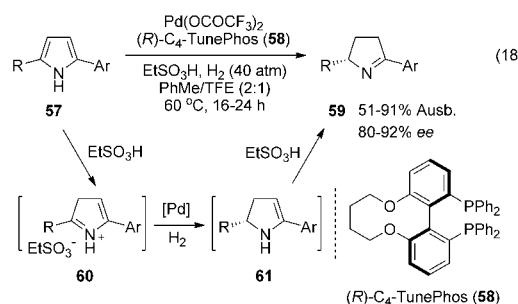


Schema 5. Organokatalytische asymmetrische Reduktion von 1*H*-Indolen.^[101]

HCl zu den elektrophilen Indoleniumionen **50/51**, die anschließend in einer enantioselektiven Hydrosilylierung mit HSiCl_3 reagieren, die durch die chirale Lewis-Base vermittelt wird.

3.4. Asymmetrische Hydrierung N-ungeschützter Pyrrole

Chirale 1-Pyrroline und verwandte Verbindungen sind universelle Bausteine in vielen bioaktiven Substanzen, aber bis vor Kurzem gelang keine asymmetrische Hydrierung einfacher N-ungeschützter Pyrrole wegen deren geringer Aromatizität; erst 2011 waren Zhou und Mitarbeiter erfolgreich [Gl. (18)].^[102] Aufbauend auf den bahnbrechenden Ar-

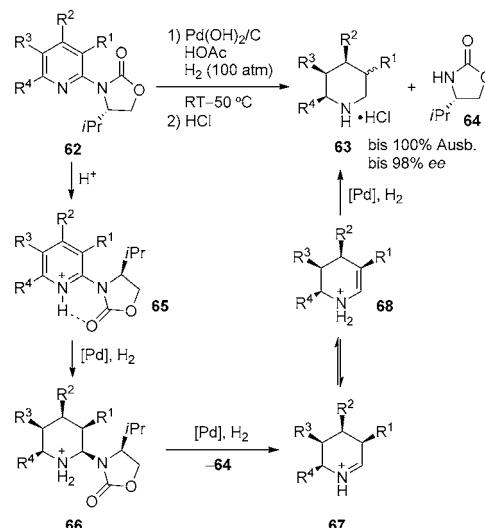


beiten von Zhang et al.^[76] war eine Protonierung der elektronenreichen Pyrrole durch eine starke Brønsted-Säure vorgesehen, die die Aromatizität der Pyrrole zerstören und somit die katalytische Hydrierung ermöglichen würde. Dementsprechend wurde mit Ethylsulfonsäure als Aktivator die enantioselektive Palladium-katalysierte partielle Hydrierung von N-ungeschützten 2,5-disubstituierten Pyrrolen **57** in Gegenwart von (*R*)-C₄-TunePhos (**58**) durchgeführt. Die chiralen 2,5-disubstituierten 1-Pyrroline **59** wurden mit bis zu 92 % *ee* isoliert. Es wurde vorgeschlagen, dass die anfängliche Protonierung einer der C-C-Doppelbindungen der N-ungeschützten einfachen Pyrrole **57** mit der starken Brønsted-Säure EtSO₃H die Aromatizität des Pyrrolsubstrats zerstört und dass *in situ* das intermediäre Iminiumsalz **60** gebildet

wird. Dieses wird nachfolgend partiell zum Enamin **61** hydriert, das zusätzlich unter den sauren Bedingungen zum Iminprodukt **59** isomerisiert. Rechnungen zeigten, dass das Endprodukt **59** stabiler als das Enamin **61** ist und Säure toleriert. **59** kann leicht durch Iminchemie zu anderen Verbindungen umgesetzt werden.

3.5. Asymmetrische Hydrierung N-ungeschützter Pyridine

Die Transferhydrierung oder Hydrierung von funktionalsierten Pyridinen wurde bereits mithilfe von Organokatalyse,^[70] Übergangsmetallkatalyse^[10,57,103] und heterogener Katalyse erreicht.^[104] Während die asymmetrische Hydrierung von Iminen, Enaminen und polycyclischen N-Heteroarenen beträchtliche Aufmerksamkeit erhält, richtet sich nur wenig Interesse auf die asymmetrische Hydrierung monocyclischer Pyridinderivate. Ein Rhodiumhomogenkatalysator begünstigt die asymmetrische Hydrierung monosubstituierter Pyridine zu den gewünschten Hydrierungsprodukten mit nur 24–27 % ee.^[105] 2004 beschrieben Glorius und Mitarbeiter eine effiziente asymmetrische Hydrierung der ungeschützten Pyridine **62** zur Herstellung hoch enantiomerenreiner Piperidine **63** durch Einführung einer chiralen Oxazolidinoneinheit als Auxiliar in 2-Position des Pyridinsubstrats (Schema 6).^[10] Die heterogene katalytische Hydrierung von Pyri-

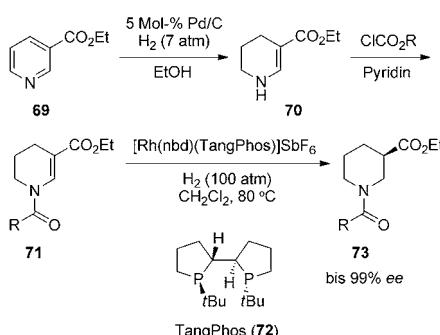


Schema 6. $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ -katalysierte Hydrierung von Pyridinen.^[10]

dinen wird normalerweise in sauren Medien durchgeführt.^[106] Die Protonierung aktiviert nicht nur das Pyridinsubstrat für die Hydrierung, sondern unterdrückt auch die Vergiftung des Katalysators durch das resultierende Piperidinprodukt. Mit $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ als Katalysator in Essigsäure liefert die Hydrierung von **62** die chiralen Piperidine **63** mit bis zu 98 % ee. Die Reaktion könnte über die aktivierte Form der Pyridinverbindung, das Pyridiniumsalz **65**, verlaufen, das zunächst zum Zwischenprodukt **66** hydriert wird. Der Umsetzung von **66** zum Oxazolidinon **64** und dem Iminiumsalz **67**, das sich im

Gleichgewicht mit dem Enaminiumsalz **68** befindet, schließt sich die Hydrierung der resultierenden C=N- oder C=C-Bindung unter Bildung des gewünschten Produkts **63** an. Das Piperidinium-Hydrochlorid und das Auxiliar können leicht durch Extraktion getrennt werden, und das Auxiliar lässt sich wiederverwenden.

Die $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2/\text{44}/\text{I}_2$ ^[107] und $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2/(R)$ -DifluorPhos/ I_2 ^[103]-Katalysatorsysteme wurden auf die asymmetrische Hydrierung funktionalisierter Pyridine, d.h. bicyclischer 7,8-Dihydrochinolin-5(6*H*)-one, angewendet und lieferten gute Ausbeuten und bis zu 98% *ee*. Über drei Stufen wurden die chiralen Nipecotinsäurederivate **73** synthetisiert (Schema 7).^[104] Unter Pd/C-Katalyse wurde zuerst der Nicotinsäureethylester **69** partiell zum 1,4,5,6-Tetrahydropyridin-3-



Schema 7. Pd/C- und Rhodium-katalysierte Hydrierung von Pyridinen.^[104] nbd = Norbornadien.

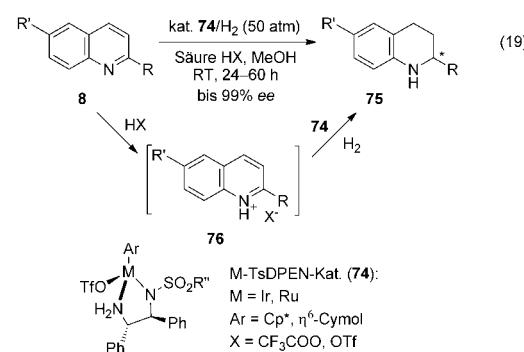
carbonsäureethylester (**70**) hydriert, der anschließend durch Funktionalisierung mit einem Säurechlorid zum vinylogen *N*-Acetylaminid **71** umgesetzt wurde. Die Verwendung eines Rhodium(I)/TangPhos(**72**)-Katalysators ermöglichte die effiziente Hydrierung von **71** zu **73**. Ein Iridium(I)/[4,4'-Bis(diphenylphosphanyl)-2,2',6,6'-tetramethoxy-3,3'-bipyridin]/ I_2 -Katalysatorsystem wurde für die asymmetrische Hydrierung dreifach substituierter Pyridine, d.h. 2-substituierter 7,8-Dihydrochinolin-5(6*H*)-one, verwendet, und die chiralen Hexahydrochinolinonderivate wurden in fast quantitativer Ausbeute und mit bis zu 99% *ee* erhalten.^[108] Dies ist eines der wenigen Beispiele für eine asymmetrische Hydrierung *N*-ungeschützter Pyridine.

3.6. Asymmetrische Hydrierung *N*-ungeschützter Chinoline

Wegen ihrer geringen Aromatizität sind Chinoline schwierige Startmaterialien für die enantioselektive Hydrierung. 2006 beschrieben Rueping et al. die erste metallfreie Brønsted-Säure-katalysierte Transferhydrierung von Chinolinen unter Verwendung des Hantzsch-Esters als Wasserstoffquelle.^[72,73] Die Reaktion wird vermutlich durch die Protonierung des Startmaterials zum Iminiumsalz eingeleitet.^[66] Verschiedene chirale Phosphorsäuren wurden für diesen Zweck entwickelt.

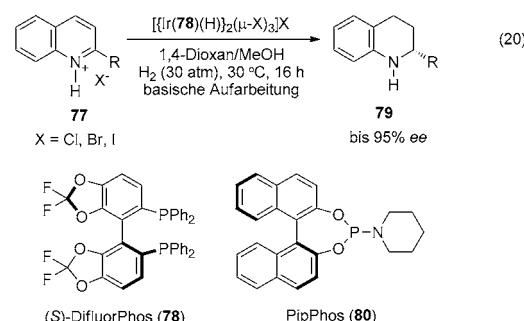
Nach den bahnbrechenden Arbeiten zur Brønsted-Säure-Aktivierung ungeschützter sechsgliedriger *N*-Heteroarene

von Glorius et al.^[10] und Rueping et al.^[70,72,73] wurde die Strategie zur Substrataktivierung mit Brønsted-Säuren auf die enantioselektive übergangsmetallkatalysierte Hydrierung von Chinolinen angewendet. Es wurde gezeigt, dass Chinoline und Isochinoline durch die Aktivierung mit starken Säuren, wie $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}/\text{SbF}_5$ und $\text{HCl}/\text{AlCl}_3/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, N,C-diprotonierte Dikationen bilden können.^[109] In Gegenwart einer starken Brønsted-Säure wie CF_3COOH (10 Mol-%)^[110] oder Trifluormethansulfonsäure (TfOH; 0.1 Mol-%)^[111] katalysieren die chiralen kationischen Komplexe $[\text{Cp}^*\text{Ir}(\text{OTf})(\text{CF}_3\text{TsDPEN})]$ und $[\text{Ru}(\text{OTf})(\text{TsDPEN})(\eta^6\text{-Cymol})]$ (**74**; TsDPEN = *N*-(*p*-Toluolsulfonyl)-1,2-diphenylethylamin) die Phosphan-freie asymmetrische Hydrierung von Chinolinen **8** zu 1,2,3,4-Tetrahydrochinolinlderivaten **75** mit bis zu 99% *ee* [Gl. (19)]. Die experimentellen und theoretischen Studien von Fan, Chan und Mitarbeitern lassen darauf schließen, dass die enantioselektive Hydrierung von **8** durch



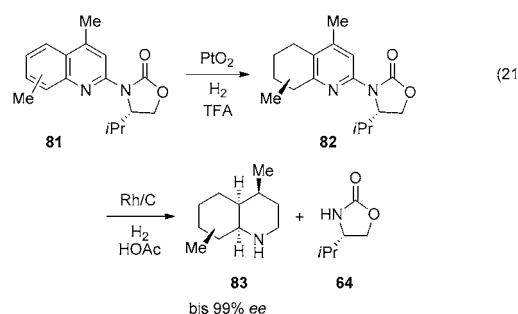
die Protonierung mit dem Brønsted-Säureaktivator eingeleitet wird, wodurch sich das Chinolinium **76** bildet, das anschließend zu **75** hydriert wird.^[112,113]

2009 entwickelten Ohshima et al. die direkte katalytische asymmetrische Hydrierung von 2-substituierten Chinoliniumsalzen, d.h. Chinolin-HX-Addukten ($X = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$) (**77**), durch Iridiumkomplexe mit DifluorPhos (**78**) und Halogenliganden [Gl. (20)].^[114] Die Hydrierung erzeugte 2-substituierte Tetrahydrochinoline **79** mit bis zu 95% *ee*. Diese Befunde zeigen eine deutliche Verbesserung gegenüber denen, die mit den entsprechenden neutralen 2-Arylchinolinen erhalten wurden.^[115] Zusätzlich können auch 2-Alkylchinoliniumsalze zu Tetrahydrochinolinlderivaten mit bis zu 95% *ee* hydriert werden. Eine bemerkenswerte Eigenschaft dieses katalytischen Systems ist die unerwartete Überlegenheit der Chlor-



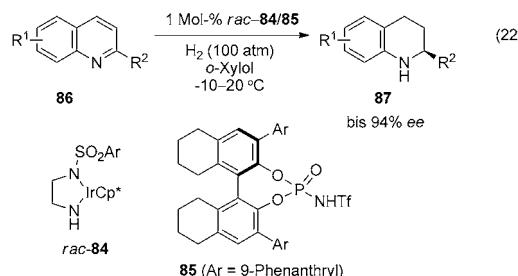
und Brom-Iridium-Katalysatoren gegenüber den Iod-Iridium-Katalysatoren – ein Trend, der dem bekannten Halogenideffekt entgegensteht. Mit einer Bibliothek modularer Iridiumkomplexe der P-OP-Liganden als Katalysatoren wurde auch 10-proz. wasserfreies HCl als Aktivator für den gleichen Zweck verwendet.^[116] In dieser Hinsicht wurde die Brønsted-Säure-Aktivierungsstrategie für die Synthese verschiedener Tetrahydrochinoline durch asymmetrische Hydrierung funktionalisierter Chinoline erweitert.^[117,118] Ähnlich wie bei der asymmetrischen Hydrierung von Pyridinen mit einem Auxiliar (62)^[10] wurde die stereoselektive Hydrierung der substituierten Chinoline 81 zur Herstellung partiell und vollständig gesättigter N-Heterocyclen mit bis zu 99% ee verwendet [Gl. (21); TFA = Trifluoressigsäure].^[119]

Außer der Brønsted-Säure kann auch ihr Ammoniumsalz als Substrataktivator wirken. 2008 beschrieben Feringa et al. die asymmetrische Hydrierung von Chinolinen 8, die durch



Iridium-Komplexe mit einzähnigen Binol-Phosphoramidit-Liganden (80) in Gegenwart von 10 Mol-% Piperidinhydrochlorid ($C_5H_{11}N \cdot HCl$) als Aktivator katalysiert wurde, wodurch die Tetrahydrochinoline 75 mit bis zu 89% ee erhalten wurden.^[120] Durch Optimierung der Reaktionsbedingungen gelang es Zhou et al., die gleiche Reaktion unter Verwendung von Piperidintriflat ($C_5H_{11}N \cdot TfOH$) als Substrataktivator durchzuführen, was einen Anstieg der besten Enantioselektivität von 75 auf 92% ee erbrachte.^[121]

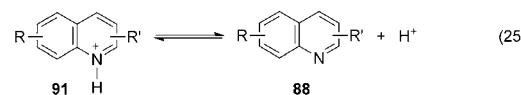
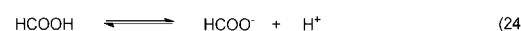
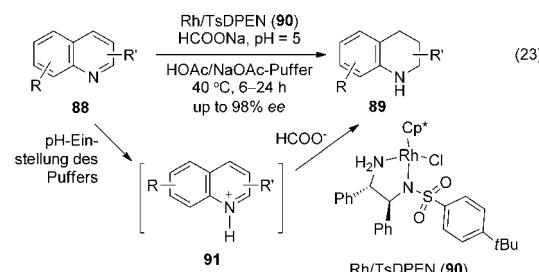
2011 beschrieben Rueping und Koenigs die erste Brønsted-Säure-differenzierte, übergangsmetallkatalysierte Hydrierung durch kinetische Diskriminierung [Gl. (22)].^[122] In Gegenwart eines chiralen sauren Triflylphosphoramids 85 als Aktivator konnte der achirale Iridiumkomplex *rac*-84 die



enantioselektive Hydrierung mehrfach substituierter Chinoline 86 katalysieren, wodurch substituierte Tetrahydrochinoline 87 mit bis zu 94% ee erzeugt wurden.

Die Brønsted-Säure-Aktivierungsstrategie kann auch auf die Umsetzung von C=N-Bindungen in wässrigen Lösungen

angewendet werden. 2009 beschrieben Xiao et al. die ersten Beispiele für übergangsmetallkatalysierte asymmetrische Transferhydrierungen von Chinolinen in saurem wässrigem Medium.^[123] Durch die Anpassung des pH-Werts des Puffers auf 5 wurden die substituierten Chinoline 88 mit dem Rhodium(III)/TsDPEN-Katalysator 90 und HCOONa als Wasserstoffquelle in Wasser effizient zu Tetrahydrochinolinen 89 reduziert. Somit konnte gezeigt werden, dass eine Brønsted-Säure die Transferhydrierung in Wasser erleichtert [Gl. (23)–25]. Das HOAc/NaOAc-System hat bei $pH \approx 5$ seine maximale Pufferkapazität. Eine plausible Erklärung für dieses Phänomen ist durch die beiden sich entgegenstehenden

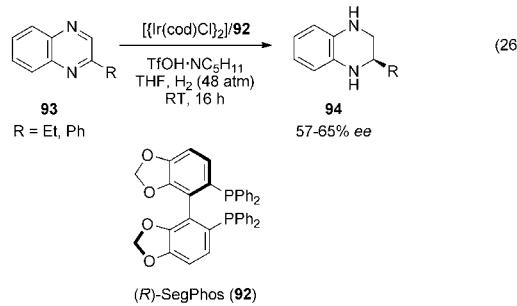


Gleichgewichte gegeben [Gl. (24) und (25)]. Bei hohen pH-Werten ($pH > 5.4$) ist die Konzentration von protoniertem 88, d. h. 91, niedrig, während bei niedrigen pH-Werten ($pH < 3.6$) die Konzentration von Formiat (HCOO^-) abnimmt. Nur ein pH-Wert zwischen 3.6 und 5.4 kann eine genügend hohe Konzentration für beide Reaktanten bereitstellen und führt so zu hohen Reaktionsgeschwindigkeiten. Dieses System wurde auf die asymmetrische Transferhydrierung verschiedener substituierter Chinoline 88 angewendet, wodurch die chiralen Tetrahydrochinolinderivate 89 in bis zu 97% Ausbeute und 98% ee erhalten werden konnten.

3.7. Asymmetrische Hydrierung N-ungeschützter Chinoxaline

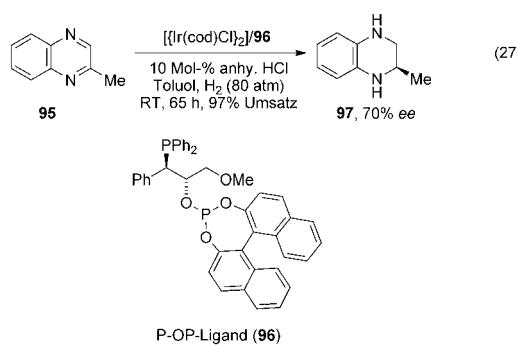
Chinoxaline sind wegen ihrer geringen Aromatizität bisher wenig untersuchte Startmaterialien für die asymmetrische Hydrierung. Die Brønsted-Säure-Aktivierungsstrategie wurde kürzlich für einige Beispiele der enantioselektiven Hydrierung von Chinoxalinen beschrieben. 2010 berichteten Zhou und Wang, dass ein Iridium-Komplex-Katalysator, der *in situ* durch Umsetzung von $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ mit (*R*)-SegPhos (92) gebildet wird, in Gegenwart von 5 Mol-% Piperidin-TfOH in THF die Hydrierung von 2-Ethyl- und 2-Phenylsubstituierten Chinoxalinen 93 zu den Tetrahydrochinoxalinen 94 mit 57–65% ee katalysiert [Gl. (26)].^[124] Vidal-Ferran et al. realisierten die asymmetrische Hydrierung von 2-Me-

thylchinoxalin (**95**) zum Tetrahydrochinoxalin **97** mit 70 % ee

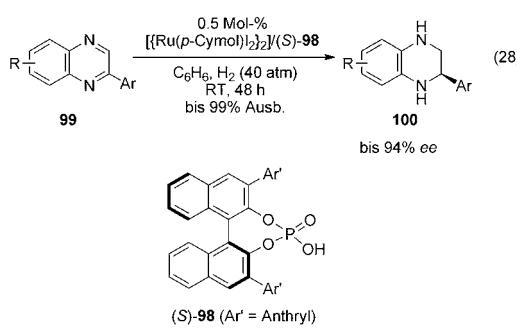


in Gegenwart von 10 % wasserfreiem HCl in Toluol unter Verwendung des $[(\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl})_2]/\text{96}$ -Katalysators [Gl. (27)].^[116]

2011 entwickelten Zhou et al. eine Ruthenium(II)/Brønsted-Säure-Relaiskatalyse für die Synthese chiraler Tetrahy-

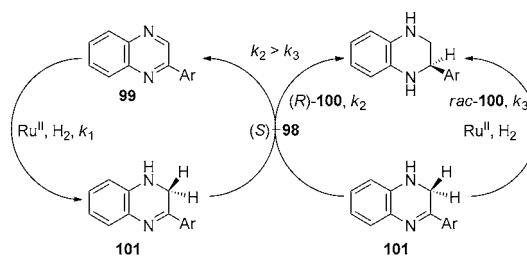


drochinoxaline **100**. Die Reaktion verläuft über eine konvergente asymmetrische Disproportionierung der Reaktionszwischenprodukte, d.h. Dihydrochinoxaline **101**, die aus der enantioselektiven Hydrierung von 2-Aryl-substituierten Chinoxalinen **99** in Gegenwart einer chiralen Phosphorsäure (*S*)-**98** als Aktivator gewonnen werden [Gl. (28) und Schema 8].^[124] Die Verwendung von Wasserstoffgas als Reduktionsmittel macht aus der konvergenten Disproportionierung einen idealen atomökonomischen Prozess und liefert das gewünschte Produkt **100** mit bis zu 94 % ee. Theoretische Studien lassen darauf schließen, dass die Ruthenium(II)-katalysierte Hydrierung von **99** zuerst das Zwischenprodukt **101** liefert, das anschließend mit der chiralen Phosphorsäure (*S*)-**98** wechselwirkt, wodurch seine C=N-Bindung durch eine Wasserstoffbrücke aktiviert wird.^[125] Die Wasserstoffbrücken-



onsmittel macht aus der konvergenten Disproportionierung einen idealen atomökonomischen Prozess und liefert das gewünschte Produkt **100** mit bis zu 94 % ee. Theoretische Studien lassen darauf schließen, dass die Ruthenium(II)-katalysierte Hydrierung von **99** zuerst das Zwischenprodukt **101** liefert, das anschließend mit der chiralen Phosphorsäure (*S*)-**98** wechselwirkt, wodurch seine C=N-Bindung durch eine Wasserstoffbrücke aktiviert wird.^[125] Die Wasserstoffbrücken-

und sterischen Effekte führen zu einem „Dreipunktkontaktmodell“, das die Selektivität der Disproportionierung von **101** bestimmt. Im katalytischen Zyklus (Schema 8) wird gezeigt, dass der erste Hydrierungsprozess (k_1) mit $k_2 > k_3$ der ge-

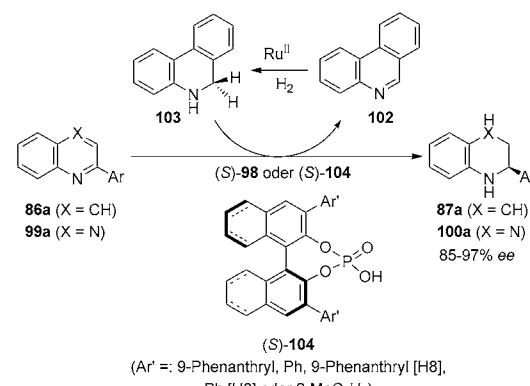


Schema 8. Hoch enantioselektive Kontrolle.^[124]

schwindigkeitsbestimmende Schritt ist. Weil die Bildung des ungewünschten Hydrierungsnebenprodukts *rac*-**100** limitiert ist, kann eine hohe enantioselektive Kontrolle erreicht werden.

Xu, Xiao und Mitarbeiter entwickelten auch eine pH-regulierte Transferhydrierung mehrfach substituierter Chinoxaline mit einem $[\text{Cp}^*\text{Ir}]\text{Monotosyl-Ethylendiamin-Katalysator}$ und HCOO^- als Wasserstoffquelle in einem HOAc/NaOAc -Puffer.^[126] Dabei könnte die Protonierung eines Chinoxalinsubstrats zum Chinoxaliniumion durch den Puffer die Reaktionssequenz einleiten.

Erst vor Kurzem beschrieben Zhou et al. eine Ruthenium(II)-katalysierte, chirale, Phosphorsäure-aktivierte, biomimetische, asymmetrische Hydrierung von Benzoxazinonen mithilfe einer katalytischen Menge des *in situ* regenerierbaren Hantzsch-Esters **16** bei 70 atm Wasserstoffgas.^[127] Während der Reaktion konnte der Hantzsch-Ester **16** wieder verwendet werden. Auf ähnliche Art und Weise entwickelte die gleiche Gruppe eine effizientere Methode für die biomimetische asymmetrische Hydrierung von Benzoxazinonen, Benzoxazinen, Chinolinen **86a** und Chinoxalinen **99a** mit sehr guten Aktivitäten, die auf dem leicht regenerierbaren Dihydrophenanthridin (DHPD, **103**) aus einer katalytischen Menge Phenanthridin (**102**) beruht (Schema 9).^[128] Mit $[(\text{Ru}(p\text{-Cymol})\text{I}_2)_2]$ (0.5–1.0 Mol-%) als Katalysator und einer chiralen Brønsted-Säure (1–5 Mol-%), wie (*S*)-**98** oder (*S*)-



Schema 9. Biomimetische asymmetrische Hydrierung.^[128]

104, als Aktivator in Gegenwart von 10 Mol-% Phenanthridin (**102**) konnten **86a** und **99a** unter 3–34 atm Wasserstoffgas mit 85–97% *ee* effizient zu chiralen Aminen hydriert werden. Der vorgeschlagene Mechanismus beginnt mit der Ruthenium(II)-katalysierten Hydrierung von **102** zu DHPD, woraufhin die Brønsted-Säure (*S*)-**98** oder (*S*)-**104** die Transferhydrierung des N-heteroaromatischen Substrats mit DHPD zum gewünschten Produkt vermittelt und **102** für den nächsten katalytischen Zyklus zurückgewonnen wird. Die Verwendung von Wasserstoffgas als Reduktionsmittel sorgt dafür, dass diese biomimetische asymmetrische Hydrierung ein idealer atomökonomischer Prozess ist.

4. Schlussfolgerung

Die jüngsten bahnbrechenden Arbeiten von Zhang et al. sind sehr gute Beispiele für den Aufbau effizienter Übergangsmetallkatalysesysteme, mit denen die enantioselektive Hydrierung anspruchsvollen C=N- und C=C-N-Bindungen durch Substrataktivierung mit Brønsted-Säure-Aktivatoren ermöglicht wird. Während die Brønsted-Säure-Katalyse in rein organokatalytischen Umsetzungen einiger wichtiger Substrate umfassend untersucht wurde, bleibt die kooperative Katalyse mit einem Übergangsmetall und einer chiralen Brønsted-Säure relativ wenig erforscht. Die Anwendung von Brønsted-Säuren zur Aktivierung eines Lewis-basischen Substrats kann die Substrataktivität und die Reaktionsselektivität durch Protonierung des Substrats oder durch Wasserstoffbrücken zwischen dem Substrat und dem Brønsted-Säure-Aktivator erhöhen^[13,14,125] und so neuartige Übergangsmetallkatalysierte Umsetzungen bewirken, die mit den derzeit verfügbaren Reaktionsbedingungen nicht so einfach möglich sind. Die aktuelle Substrataktivierungsstrategie mithilfe einer Brønsted-Säure hat großes Potenzial für die Anwendung in einer Reihe von organischen Reaktionen mit C=N-Bindungsaktivierung.

Wir danken dem National Basic Research Program of China (2009CB825300) und der National Natural Science Foundation of China (20972157) für die Unterstützung dieser Forschungen.

Ein eingegangen am 4. Februar 2012
Online veröffentlicht am 10. Mai 2012
Übersetzt von Dr. Juliane Keilitz, Berlin

- [1] W. J. Tang, X. M. Zhang, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3029–3069.
- [2] D.-S. Wang, Q.-A. Chen, S.-M. Lu, Y.-G. Zhou, *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 2557–2590.
- [3] N. Fleury-Brégeot, V. de La Fuente, S. Castillón, C. Claver, *ChemCatChem* **2010**, *2*, 1346–1371.
- [4] J.-H. Xie, S.-F. Zhu, Q.-L. Zhou, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1713–1760.
- [5] C. Wang, B. Villa-Marcos, J. L. Xiao, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 9773–9785.
- [6] R. Kuwano, *Heterocycles* **2008**, *76*, 909–922.
- [7] R. Kuwano, *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **2007**, *65*, 109–118.
- [8] R. Kuwano, M. Kashiwabara, M. Ohsumi, H. Kusano, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 808–809.
- [9] R. Kuwano, N. Kameyama, R. Ikeda, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 7312–7315.
- [10] F. Glorius, N. Spielkamp, S. Holle, R. Goddard, C. W. Lehmann, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 2910–2913; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2850–2852.
- [11] F. Glorius, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 4171–4175.
- [12] Y.-M. He, Q.-H. Fan, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 2497–2504.
- [13] S. Bertelsen, K. A. Jørgensen, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2178–2189.
- [14] M. Rueping, B. J. Nachtshem, W. Ieawsuwan, I. Atodiresei, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 6838–6853; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6706–6720.
- [15] C. Wang, A. Pettman, J. Bacsa, J. L. Xiao, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 7710–7714; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 7548–7552.
- [16] C. Wang, X. F. Wu, J. L. Xiao, *Chem. Asian J.* **2008**, *3*, 1750–1770.
- [17] J. G. de Vries, N. Mršić, *Catal. Sci. Technol.* **2011**, *1*, 727–735.
- [18] V. Sumerin, K. Chernichenko, M. Nieger, M. Leskela, B. Rieger, T. Repo, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 2093–2110.
- [19] G.-M. Chen, H. C. Brown, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4217–4218.
- [20] C. Q. Li, J. L. Xiao, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13208–13209.
- [21] S. Shirai, H. Nara, Y. Kayaki, T. Ikariya, *Organometallics* **2009**, *28*, 802–809.
- [22] S. Enthaler, *Catal. Lett.* **2011**, *141*, 55–61.
- [23] J. S. Wu, F. Wang, Y. P. Ma, X. Cui, L. F. Cun, J. Zhu, J. G. Deng, B. L. Yu, *Chem. Commun.* **2006**, 1766–1768.
- [24] T. Hashimoto, M. Omote, K. Maruoka, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 9114–9117; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8952–8955.
- [25] D. V. Gutsulyak, A. van der Est, G. I. Nikonorov, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 1420–1423; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1384–1387.
- [26] P. W. Davies, A. Cremonesi, L. Dumitrescu, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 9093–9097; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8931–8935.
- [27] S.-M. Lu, Y.-Q. Wang, X.-W. Han, Y.-G. Zhou, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 2318–2321; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2260–2263.
- [28] T. Akiyama, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5744–5758.
- [29] M. Terada, *Synthesis* **2010**, 1929–1982.
- [30] W. S. Knowles, R. Noyori, *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 1238–1239.
- [31] W. Li, G. H. Hou, X. F. Sun, G. Shang, W. C. Zhang, X. M. Zhang, *Pure Appl. Chem.* **2010**, *82*, 1429–1441.
- [32] H. Fernández-Pérez, P. Etayo, A. Panossian, A. Vidal-Ferran, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2119–2176.
- [33] S. Gladiali, E. Alberico, K. Junge, M. Beller, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 3744–3763.
- [34] W. C. Zhang, Y. X. Chi, X. M. Zhang, *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 1278–1290.
- [35] J.-H. Xie, X.-Y. Liu, J.-B. Xie, L.-X. Wang, Q.-L. Zhou, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 7467–7470; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7329–7332.
- [36] M. Rubio, A. Pizzano, *Molecules* **2010**, *15*, 7732–7741.
- [37] T. L. Wang, G. H. Ouyang, Y. M. He, Q. H. Fan, *Synlett* **2011**, *7*, 939–942.
- [38] S. Urban, N. Ortega, F. Glorius, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 3887–3890; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 3803–3806.
- [39] M. Rueping, T. Theissmann, *Chem. Sci.* **2010**, *1*, 473–476.
- [40] T. Soós, *Pure Appl. Chem.* **2011**, *83*, 667–675.
- [41] H. U. Blaser, M. Studer, *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 1348–1356.
- [42] Z. H. Shao, H. B. Zhang, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2745–2755.
- [43] M. Rueping, R. M. Koenigs, I. Atodiresei, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 9350–9365.
- [44] C. Q. Li, B. C. Wang, B. Villa-Marcos, J. L. Xiao, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14450–14451.

- [45] S. L. Zhou, S. Fleischer, K. Junge, M. Beller, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 5226–5230; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 5120–5124.
- [46] C. Q. Li, B. Villa-Marcos, J. L. Xiao, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6967–6969.
- [47] N. A. Strotman, C. A. Baxter, K. M. J. Brands, E. Cleator, S. W. Krska, R. A. Reamer, D. J. Wallace, T. J. Wright, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 8362–8371.
- [48] P. L. Gaus, S. C. Kao, K. Youngdahl, M. Y. Darensbourg, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 2428–2434.
- [49] D. H. Gibson, Y. S. El-Omrani, *Organometallics* **1985**, *4*, 1473–1475.
- [50] S. M. Geraty, P. Harkin, J. G. Vos, *Inorg. Chim. Acta* **1987**, *131*, 217–220.
- [51] R. M. Bullock, J.-S. Song, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 8602–8612.
- [52] M. Minato, Y. Fujiwara, T. Ito, *Chem. Lett.* **1995**, 647–648.
- [53] M. Minato, Y. Fujiwara, M. Koga, N. Matsumoto, S. Kurishima, M. Natori, N. Sekizuka, K.-i. Yoshioka, T. Ito, *J. Organomet. Chem.* **1998**, *569*, 139–145.
- [54] M. P. Magee, J. R. Norton, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 1778–1779.
- [55] R. Noyori, *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*, Wiley, New York, **1994**.
- [56] *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Vol. I–III (Hrsg.: E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto), Springer, Berlin, **1999**.
- [57] C. Y. Legault, A. B. Charette, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8966–8967.
- [58] M. Rueping, E. Sugiono, F. R. Schoepke, *Synlett* **2010**, 852–865.
- [59] A. G. Doyle, E. N. Jacobsen, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5713–5743.
- [60] D. Kampen, C. M. Reisinger, B. List, *Top. Curr. Chem.* **2010**, *291*, 395–456.
- [61] M. Rueping, E. Sugiono, C. Azap, T. Theissmann, M. Bolte, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3781–3783.
- [62] M. Rueping, C. Azap, E. Sugiono, T. Theissmann, *Synlett* **2005**, 2367–2369.
- [63] S. Hoffmann, A. M. Seayad, B. List, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 7590–7593; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7424–7427.
- [64] T. Akiyama, H. Morita, J. Itoh, K. Fuchibe, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2583–2585.
- [65] M. Rueping, A. P. Antonchick, T. Theissmann, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 6903–6907; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6751–6755.
- [66] L. Simón, J. M. Goodman, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8741–8747.
- [67] Y. D. Lu, T. C. Johnstone, B. A. Arndtsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 11284–11285.
- [68] V. N. Wakchaure, J. Zhou, S. Hoffmann, B. List, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 4716–4718; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 4612–4614.
- [69] C. Zhu, T. Akiyama, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4180–4183.
- [70] M. Rueping, A. P. Antonchick, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 4646–4649; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4562–4565.
- [71] H. M. Sklenicka, R. P. Hsung, M. J. McLaughlin, L.-L. Wie, A. I. Gerasyuto, W. B. Bremnessel, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10435–10442.
- [72] M. Rueping, T. Theissmann, A. P. Antonchick, *Synlett* **2006**, 1071–1074.
- [73] M. Rueping, A. P. Antonchick, T. Theissmann, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 3765–3768; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3683–3686.
- [74] M. Rueping, F. Tato, F. R. Schoepke, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 2688–2691.
- [75] T. B. Nguyen, H. Bousserouel, Q. Wang, F. Guérat, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4705–4707.
- [76] G. H. Hou, F. Gosselin, W. Li, J. C. McWilliams, Y. K. Sun, M. Weisel, P. D. O’shea, C.-y. Chen, I. W. Davies, X. M. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 9882–9883.
- [77] G. H. Hou, R. Tao, Y. K. Sun, X. M. Zhang, F. Gosselin, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 2124–2125.
- [78] N. Mršić, L. Lefort, J. A. F. Boogers, A. J. Minnard, B. L. Feringa, J. G. de Vries, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1081–1089.
- [79] J. Halpern in *Asymmetric Synthesis* (Hrsg.: J. D. Morrison), Academic Press, Orlando, **1985**, S. 41.
- [80] G.-H. Hou, J.-H. Xie, L.-X. Wang, Q. L. Zhou, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11774–11775.
- [81] H. U. Blaser, H. P. Buser, K. Coers, R. Hanreich, H. P. Jalett, E. Jelsch, B. Pugin, H. D. Schneider, F. Spindler, A. Wegmann, *Chimia* **1999**, *53*, 275–280.
- [82] Y. Hsiao, N. R. Rivera, T. Rosner, S. W. Krska, E. Njolito, F. Wang, Y. K. Sun, J. D. Armstrong III, E. J. J. Grabowski, R. D. Tillyer, F. Spindler, C. Malan, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9918–9919.
- [83] I. Ojima, *Catalytic Asymmetric Synthesis*, Wiley-VCH, New York, **2000**.
- [84] K. B. Hansen, Y. Hsiao, F. Xu, N. Rivera, A. Clausen, M. Kubryk, S. Krska, T. Rosner, B. Simmons, J. Balsells, N. Ikemoto, Y. K. Sun, F. Spindler, C. Malan, E. J. J. Grabowski, J. D. Armstrong III, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8798–8804.
- [85] D. Steinhuebel, Y. K. Sun, K. Matsumura, N. Sayo, T. Saito, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 11316–11317.
- [86] G. H. Hou, W. Li, M. F. Ma, X. W. Zhang, X. M. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 12844–12846.
- [87] K. B. Hansen, T. Rosner, M. Kubryk, P. G. Dormer, J. D. Armstrong, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4935–4938.
- [88] J.-A. Ma, D. Cahard, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 4666–4683; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4566–4583.
- [89] K. Matsumura, X. Y. Zhang, K. Hori, T. Murayama, T. Ohmiya, H. Shimizu, T. Saito, N. Sayo, *Org. Process Res. Dev.* **2011**, *15*, 1130–1137.
- [90] P. Mattei, G. Moine, K. Püntener, R. Schmid, *Org. Process Res. Dev.* **2011**, *15*, 353–359.
- [91] R. Kuwano, K. Sato, T. Kurokawa, D. Karube, Y. Ito, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7614–7615.
- [92] R. Kuwano, K. Kaneda, T. Ito, K. Sato, T. Kurokawa, Y. Ito, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2213–2215.
- [93] R. Kuwano, M. Kashiwabara, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2653–2655.
- [94] R. Kuwano, M. Kashiwabara, K. Sato, T. Ito, K. Kaneda, Y. Ito, *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 521–535.
- [95] N. Mršić, T. Jerphagnon, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, J. G. de Vries, *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 7–10.
- [96] A. Baeza, A. Pfaltz, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 2036–2039.
- [97] A. M. Maj, I. Suisse, C. Méliet, F. Agbossou-Niedercorn, *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 2010–2014.
- [98] D.-S. Wang, Q.-A. Chen, W. Li, C.-B. Yu, Y.-G. Zhou, X. M. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 8909–8911.
- [99] D.-S. Wang, J. Tang, Y.-G. Zhou, M.-W. Chen, C.-B. Yu, Y. Duan, G.-F. Jiang, *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 803–806.
- [100] Y. Duan, M.-W. Chen, Z.-S. Ye, D.-S. Wang, Q.-A. Chen, Y.-G. Zhou, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 7193–7197.
- [101] Y.-C. Xiao, C. Wang, Y. Yao, J. Sun, Y.-C. Chen, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 10849–10852; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 10661–10664.
- [102] D.-S. Wang, Z.-S. Ye, Q.-A. Chen, Y.-G. Zhou, C.-B. Yu, H.-J. Fan, Y. Duan, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 8866–8869.
- [103] W. J. Tang, Y. W. Sun, L. J. Xu, T. L. Wang, Q. H. Fan, K.-H. Lam, A. S. C. Chan, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 3464–3471.
- [104] A. W. Lei, M. Chen, M. S. He, X. M. Zhang, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4343–4347.
- [105] H. Steiner, P. Giannousis, A. Pische-Jacques, H. U. Blaser, *Top. Catal.* **2000**, *13*, 191–194.

- [106] P. N. Rylander, *Hydrogenation Methods*, Academic Pree, New York, **1990**.
- [107] X.-B. Wang, W. Zeng, Y.-G. Zhou, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 4922–4924.
- [108] W.-J. Tang, J. Tan, L.-J. Xu, K.-H. Lam, Q.-H. Fan, A. S. C. Chan, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 1055–1062.
- [109] K. Y. Koltunov, G. K. S. Prakash, G. Rasul, G. A. Olah, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7394–7397.
- [110] Z.-W. Li, T.-L. Wang, Y. M. He, Z. J. Wang, Q.-H. Fan, J. Pan, L. J. Xu, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5265–5268.
- [111] Z. J. Wang, H. F. Zhou, T. L. Wang, Y. M. He, Q.-H. Fan, *Green Chem.* **2009**, *11*, 767–769.
- [112] H. F. Zhou, Z. W. Li, Z. J. Wang, T. L. Wang, L. J. Xu, Y. M. He, Q.-H. Fan, J. Pan, L. Q. Gu, A. S. C. Chan, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 8592–8595; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8464–8467.
- [113] T. L. Wang, L.-G. Zhuo, Z. W. Li, F. Chen, Z. Y. Ding, Y. M. He, Q.-H. Fan, J. F. Xiang, Z.-X. Yu, A. S. C. Chan, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 9878–9891.
- [114] H. Tadaoka, D. Cartigny, T. Nagano, T. Gosavi, T. Ayad, J.-P. Genêt, T. Ohshima, V. Ratovelomanana-Vidal, K. Mashima, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 9990–9994.
- [115] M. Eggenstein, A. Thomas, J. Theuerkauf, G. Franciò, W. Leitner, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 725–732.
- [116] J. L. Núñez-Rico, H. Fernández-Pérez, J. Benet-Buchholz, A. Vidal-Ferran, *Organometallics* **2010**, *29*, 6627–6631.
- [117] M. Rueping, L. Hubener, *Synlett* **2011**, 1243–1246.
- [118] J. Tang, G.-F. Jiang, Y.-G. Zhou, *Heterocycles* **2010**, *82*, 887–893.
- [119] M. Heitbaum, R. Frölich, F. Glorius, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 357–362.
- [120] N. Mršić, L. Lefort, J. A. F. Boogers, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, J. G. de Vries, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1081–1089.
- [121] D.-S. Wang, Y.-G. Zhou, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 3014–3017.
- [122] M. Rueping, R. M. Koenigs, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 304–306.
- [123] C. Wang, C. Q. Li, X. F. Wu, A. Pettman, J. L. Xiao, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 6646–6650; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6524–6528.
- [124] Q.-A. Chen, D.-S. Wang, Y.-G. Zhou, Y. Duan, H.-J. Fan, Y. Yang, Z. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 6126–6129.
- [125] M. Fleischmann, D. Drettwan, E. Sugiono, M. Rueping, R. M. Gschwind, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 6488–6493; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6364–6369.
- [126] J. Tan, W. J. Tang, Y. W. Sun, Z. Jiang, F. Chen, L. J. Xu, Q. H. Fan, J. L. Xiao, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 6206–6213.
- [127] Q.-A. Chen, M.-W. Chen, C.-B. Yu, L. Shi, D.-S. Wang, Y. Yang, Y.-G. Zhou, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 16432–16435.
- [128] Q.-A. Chen, K. Gao, Y. Duan, Z.-S. Ye, L. Shi, Y. Yang, Y.-G. Zhou, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 2442–2448.