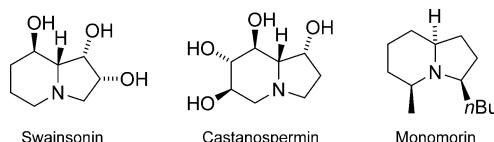


Ruthenium-NHC-katalysierte asymmetrische Hydrierung von Indolizinen: Zugang zu Indolizidin-Alkaloiden**

Nuria Ortega, Dan-Tam D. Tang, Slawomir Urban, Dongbing Zhao und Frank Glorius*

Der Firma Bayer zum 150. Jubiläum gewidmet

Indolizidin-Alkaloide sind eine sehr wichtige Klasse von Naturstoffen. Diese Metabolite sind von Lysin abgeleitet und können aus verschiedensten Quellen wie Pilzen, Bakterien, höheren Pflanzen, wirbellosen Tieren sowie Wirbeltieren isoliert werden. Das Grundgerüst anellierte Sechs- und Fünfringe mit einem N-Atom in Brückenkopfposition kommt in der Natur in rund 25–30% aller Alkaloide vor.^[1] Die wichtigsten Indolizidine sind die aus Pflanzen gewonnenen polyhydroxylierten Indolizidine wie Swainsonin^[2] und Castanospermin,^[3] die Glycosidaseinhibitoren sind und Aktivität gegen HIV zeigen, sowie Alkylindolizidine wie Monomorin (3).^[4] Letzteres kann aus Ameisen (*Monomorium pharaonis*) und aus der Haut bestimmter Amphibien (*Melanophryniscus stelzneri*) isoliert werden. Es wird angenommen, dass es zur Verteidigung gegen Raubtiere dient (Schema 1).



Schema 1. Ausgewählte Naturstoffe mit Indolizidin-Gerüst.

Aufgrund ihrer diversen Aktivitäten und ihres zahlreichen natürlichen Vorkommens geht das Interesse an diesen Alkaloiden weit über die Naturstoffchemie hinaus hin zur Entwicklung neuer synthetischer Methoden. Folglich gibt es in der Literatur unzählige Berichte mit racemischen und asymmetrischen Synthesen dieser bicyclischen Systeme.^[5]

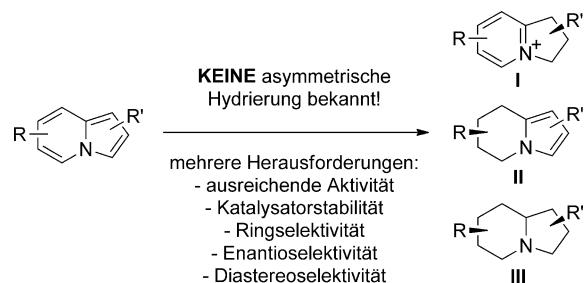
[*] Dr. N. Ortega, D.-T. D. Tang, S. Urban, Dr. D. Zhao,
Prof. Dr. F. Glorius
Westfälische Wilhelms-Universität Münster
Organisch-Chemisches Institut
Corrensstraße 40, 48149 Münster (Deutschland)
E-Mail: glorius@uni-muenster.de
Homepage: <http://www.uni-muenster.de/Chemie.oc/glorius/index.html>

Dr. N. Ortega
Aktuelle Adresse: Bayer Pharma AG, Medicinal Chemistry
Aprather Weg 18 A, 42113 Wuppertal (Deutschland)

[**] Für finanzielle Unterstützung danken wir der Deutschen Forschungsgemeinschaft (SFB 858 und Leibniz-Preis, F.G.), dem Fonds der Chemischen Industrie (D.-T.D.T.) und der Alexander von Humboldt-Stiftung (D.Z.). Wir danken Karin Gottschalk für die experimentelle Unterstützung und außerdem der BASF (Prof. Dr. Klaus Dittrich) für das Schenken wertvoller chiraler Amine (ChiPros).

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201302218> zu finden.

Obwohl die Hydrierung ausgehend von den entsprechenden aromatischen Indolizinen ein direkter Weg zu sein scheint, wurde er überraschenderweise kaum beschritten. Ausgehend von der partiell gesättigten Vorstufe wurde die Reduktion des verbleibenden Pyrrolrings mittels heterogener Katalyse nur vereinzelt berichtet.^[6] Die Tatsache, dass die asymmetrische Hydrierung von Indolizinen noch nicht bewerkstelligt werden konnte (Schema 2), spiegelt die Schwierigkeit der selektiven



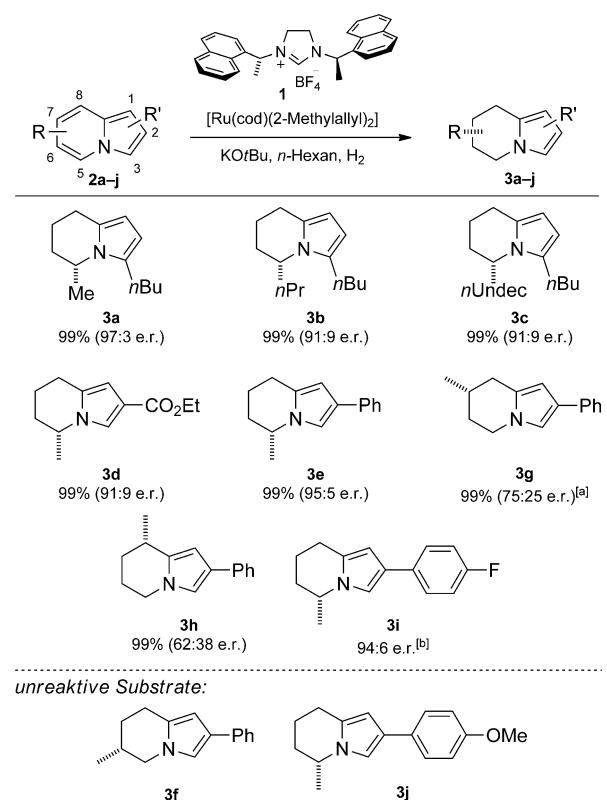
Schema 2. Noch unbekannte asymmetrische Hydrierung von Indolizinen.

Reduktion dieser Substratklasse wider, die dem N-Atom in Brückenkopfposition eines anellierten Pyridins und Pyrrols zuzuschreiben ist. In den letzten Jahren ging die asymmetrische Hydrierung (hetero)aromatischer Verbindungen als eine der vielversprechendsten Methoden hervor, um gesättigte oder partiell gesättigte cyclische Moleküle herzustellen.^[7] Größtenteils wurden N-Heterocyclen wie (Iso)Chinoline,^[8] Chinoxaline^[9] und Indole^[10] erfolgreich zu den entsprechenden Tetrahydro(iso)chinolinen, Tetrahydrochinoxalinen und Indolinen hydriert. Kürzlich wurde die asymmetrische Hydrierung anspruchsvoller, N-freier Substrate wie Benzofuran,^[11] Benzothiophene und Thiophene^[12] sowie carbocyclischer Ringe in Aromaten^[13] erreicht. In den letzteren Fällen lag der Schlüssel zum Erfolg in der Entwicklung robuster und selektiverer Katalysatoren. In den letzten drei Jahren haben wir einen neuen Katalysator für die asymmetrische Hydrierung von Heteroaromaten entwickelt.^[11c,d,12,13] Dieses System besteht aus einem wohldefinierten chiralen Ruthenium-N-heterocyclischen Carben^[14] (NHC)-Komplex, der unter milden Bedingungen arbeitet und zu hohen Regio- und Enantioselektivitäten führt. Gemäß unseres Vorhabens, dieses neue katalytische System in der Hydrierung anspruchsvollerer Substrate anzuwenden, haben wir die noch unbekannte asymmetrische Hydrierung von Indolizinen ins Auge gefasst, um die entsprechenden Indolizidine zu erhalten und somit einen einfachen Zugang zu vielen Naturstoffarten zu ermöglichen (Schema 1). Wir beschreiben unseres Wissens

nach die erste, komplett regioselektive und asymmetrische Hydrierung anspruchsvoller N-Brückenkopf-Heterocyclen in hohen Ausbeuten. Diese Klasse von Heteroaromaten wird hierbei von substituierten Indolizinen und 1,2,3-Triazol[1,5-*a*]pyridinen repräsentiert.

Nach einer direkten Synthese von Monomorin strebend, begannen wir unsere Studie mit der Hydrierung von 3-Butyl-5-methylindolizin (**2a**) als Modellsubstrat. Bei Anwendung unseres katalytischen Systems auf diesen aromatischen Vorfächer unter 60 bar Wasserstoff bei 80 °C beobachteten wir die selektive Reduktion des Sechsringes und erhielten **3a** mit 81 % Ausbeute und 94:6 e.r. Da das vollständig reduzierte Indolizin-Gerüst **III** (Schema 2) nicht beobachtet werden konnte, sollte dieses in einer zweiten Hydrierung mithilfe eines heterogenen Katalysators erhalten werden (siehe unten). Wurde die Reaktion bei Raumtemperatur und 100 bar Wasserstoff durchgeführt, wurde vollständiger Umsatz und ein guter e.r.-Wert von 97:3 erhalten.^[15] Eine systematische Untersuchung des Lösungsmittels ergab, dass sich *n*-Hexan am besten eignete. Andere Lösungsmittel wie Toluol oder *tert*-Amylalkohol waren ebenfalls geeignet, doch konnten Ausbeuten und e.r.-Werte nicht reproduziert werden. Die Verwendung des entsprechend ungesättigten NHC-Derivats führte zu ähnlichen Umsätzen und ähnlicher Regioselektivität, ergab jedoch einen erheblichen Rückgang des e.r.-Werts. Der Einsatz anderer NHCs führte zu keiner Reaktion oder zur Bildung racemischer Produkte.

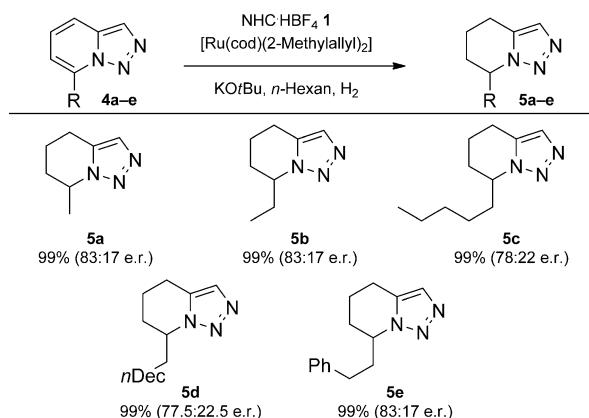
Die optimierten Bedingungen wurden anschließend auf verschiedene Indolizine angewendet. Wie in Schema 3 gezeigt, wird durch Verlängerung des 5-Substituenten der e.r.-Wert leicht verringert, während der perfekte Umsatz zu den gewünschten Produkten beibehalten wird (**3b,c**). Estergruppen werden toleriert. Folglich reagiert **2d** problemlos zu **3d** bei vollständigem Umsatz und 91:9 e.r. ohne Reduktion des Esters. Um den Einfluss des Substituenten am Sechsring zu untersuchen, wurde eine Serie von Methyl-2-phenylindolizinen (**2e-h**) hergestellt. Unter ihnen ergab 5-Methyl-2-phenylindolizin (**2e**) den besten e.r.-Wert. Erstaunlicherweise konnte für 6-Methyl-2-phenylindolizin (**2f**) trotz Erhöhung von Druck, Temperatur oder Katalysatorladung keine Reaktivität beobachtet werden. Die Reaktion von 7-Methyl-2-phenylindolizin (**2g**) zeigte vollständigen Umsatz zum gewünschten Produkt, jedoch nur bei 40 °C und mit einem e.r.-Wert von 75:25. Eine Methylgruppe in Position 8 (**2h**) führte zu einem Rückgang der Enantioselektivität auf 62:38, wobei die perfekte Regioselektivität und der vollständige Umsatz beibehalten werden konnten. Beobachtungen zeigen, dass die elektronischen Eigenschaften des Phenylsubstituenten in 2-Position eine Schlüsselrolle spielen.^[16] Während der unsubstituierte Phenylring in **2e** bezüglich Reaktivität und Enantioselektivität die Hydrierung nicht beeinträchtigte, führte ein F-Atom in *para*-Position (**2i**) teils zu Überreduktion des Substrats und resultierte in einem für die Charakterisierung nicht trennbaren Produktgemisch. Jedoch konnte aus dem Gemisch ein e.r.-Wert ähnlich dem von **3e** von 94:6 ermittelt werden. Im Gegensatz dazu unterlief das *p*-Methoxyphenylsubstituierte Indolizin **2j** keine Hydrierung und das Startmaterial wurde selbst unter Erhöhung von Druck, Temperatur und Katalysatorladung zurückgewonnen.



Schema 3. Substratbreite der asymmetrischen Hydrierung von Indolizinen **2a-j**. Allgemeine Bedingungen: $[\text{Ru}(\text{cod})(2\text{-Methylallyl})_2]$ (0.015 mmol; cod = Cyclooctadien), KOtBu (0.045 mmol) und **1** (0.03 mmol) wurden bei 70 °C in *n*-Hexan (2 mL) für 12 h gerührt, und anschließend zu **2a-j** (0.30 mmol) gegeben. Die Hydrierung wurde bei 100 bar und Raumtemperatur für 24 h durchgeführt. Angegeben sind Ausbeuten an isoliertem Produkt. Die e.r.-Werte wurden mit HPLC an einer chiralen stationären Phase bestimmt. Die absolute Konfiguration von **3a** wurde durch Hydrierung zu Monomorin ermittelt (Schema 5). [a] Reaktion wurde bei 100 bar und 40 °C durchgeführt. [b] **3i** wurde als Gemisch mit überreduzierten Produkten erhalten und konnte für eine Charakterisierung nicht aufgetrennt werden.

Wir untersuchten auch die asymmetrische Hydrierung von 1,2,3-Triazol-[1,5-*a*]pyridinen (Schema 4). Dieses Gerüst findet sich in vielen biologisch aktiven Verbindungen wieder. Die selektive Reduktion dieser Verbindungen könnte einen einfachen Zugang zu aktiveren Derivaten eröffnen und ist daher für die Medizinalchemie von großtem Interesse.^[17] Die Hydrierung verschiedener alkylsubstituierter Substrate verlief mit vollständigem Umsatz und moderater Enantioselektivität (**4a-d**). Trotz vollständigem Umsatz zu den gewünschten Produkten wurde ein Rückgang des e.r.-Werts bei steigender Kettenlänge beobachtet. Die Reaktion führte außerdem zum gewünschten Produkt für 7-Phenethyl-1,2,3-triazol[1,5-*a*]pyridin (**4e**) mit einem e.r.-Wert von 83:17.

Die gezeigte Transformation wirft die Frage nach der Regioselektivität der Hydrierung auf, die mit der ungewöhnlichen Struktur des anellierten N-verbrückten Heterocyclus erklärt werden könnte: Während der Fünfring einer intakten Pyrrol-Einheit gleich, ähnelt der Sechsring eher einem Dien anstatt einem Pyridin. Deswegen ist der Sechsring weniger aromatisch und folglich weniger stabil und daher

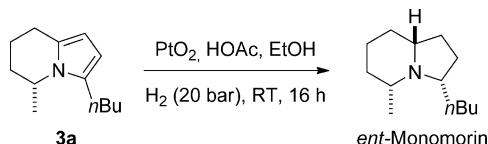


Schema 4. Substratbreite der asymmetrische Hydrierung von 1,2,3-Triazol-[1,5-a]pyridinen **4a–e**. Allgemeine Bedingungen: $[\text{Ru}(\text{cod})(2\text{-Methylallyl})_2]$ (0.015 mmol), KOtBu (0.045 mmol) und **1** (0.03 mmol) wurden bei 70°C in *n*-Hexan (2 mL) für 12 h gerührt, und anschließend zu **4a–e** (0.30 mmol) gegeben. Die Hydrierung wurde bei 100 bar und Raumtemperatur für 16 h durchgeführt. Angegebenen sind Ausbeuten an isoliertem Produkt. Die e.r.-Werte wurden mit HPLC an einer chiralen stationären Phase bestimmt.

leichter hydrierbar. Außerdem lassen sich N-substituierte Pyridine generell einfacher hydrieren.

Schließlich erforschten wir unter Verwendung eines achiralen heterogenen Katalysators die Hydrierung des verbleibenden Pyrrolrings, um die entsprechenden Indolizidine zugänglich zu machen. Insbesondere untersuchten wir die Hydrierung von **3a**, das uns den Naturstoff Monomorin liefern sollte. Nach einem Test diverser heterogener Katalysatoren wurden die besten Ergebnisse nach einer Vorschrift von Jefford et al. erhalten, welche einen Umsatz zum gewünschten Indolizidin von 99% und ein Verhältnis verschiedener Diastereomere von 91:5:2:1 ergab.^[18] Nach chromatographischer Trennung und Vergleich mit literaturbekannten Daten konnten wir (–)-Monomorin, das Enantiomer des Naturstoffs, als Hauptprodukt bestätigen (Schema 5).^[19] Aufgrund der ungünstigen sterischen Wechselwirkungen zwischen der Katalysatoroberfläche von PtO_2 und der Methylgruppe in 5-Position nähert sich das Molekül der Katalysatoroberfläche bevorzugt mit der gegenüberliegenden Seite.

Zusammenfassend haben wir erfolgreich einen chiralen Ruthenium-NHC-Komplex in der komplett regioselektiven und asymmetrischen Hydrierung substituierter Indolizidine und 1,2,3-Triazol-[1,5-a]pyridinen in hohen Ausbeuten angewendet. Darüber hinaus haben wir die direkte Anwendbarkeit dieser Methode auf die Synthese von Naturstoffen präsentiert. Auf diese Weise wurde nach der Reduktion des Pyrrolrings die Synthese des Alkaloids (–)-Monomorin ausgehend vom entsprechenden Indolizin-Vorläufer in nur zwei Schritten verwirklicht. Wir hoffen, dass die hier berichteten



Schema 5. Synthese des nichtnatürlichen (–)-Monomorin.

Ergebnisse ein gesteigertes Interesse an der asymmetrischen Hydrierung dieser heteroaromatischen Substrate auslöst. Weitere Studien, die sich auf die Charakterisierung des Katalysators, den Mechanismus dieser Reaktion sowie die Hydrierung weiterer anspruchsvoller Substrate konzentrieren, sind momentan im Gange.

Experimentelles

Allgemeine Vorschrift: In einem Handschuhkasten wurden $[\text{Ru}(\text{cod})(2\text{-Methylallyl})_2]$ (4.8 mg, 0.015 mmol, 0.05 Äquiv.), Imidazoliumsalz **1** (14.1 mg, 0.03 mmol, 0.1 Äquiv.) und trockenes KOtBu (5.0 mg, 0.045 mmol, 0.15 Äquiv.) in ein ausgeheiztes, druckstables Reaktionsgefäß mit Rührmagnet eingewogen. Außerhalb des Handschuhkastens wurde das Gemisch in *n*-Hexan (2 mL) suspendiert und für 12 h bei 70°C gerührt. Anschließend wurde die Suspension unter Argon in ein Glasgefäß überführt, das das entsprechende Indolizin **2a–j** bzw. 1,2,3-Triazol-[1,5-a]pyridin **4a–e** (0.3 mmol, 1.0 Äquiv.) sowie einen Rührmagneten enthielt. Das Glasgefäß wurde unter Argon in einem 150 mL-Edelstahl-Hochdruckreaktor platziert. Der Reaktor wurde verschlossen und jeweils drei Mal mit Wasserstoffgas gefüllt und entlüftet, bevor der angegebene Druck eingestellt wurde. Das Reaktionsgemisch wurde bei 25°C bzw. 40°C für 16 h gerührt. Nach dem Entlüften des Reaktors wurde die Reaktionsmischung unter Verwendung von *n*-Pentan/EtOAc (9:1) über Silicagel gefiltert. Nach Entfernen der Lösungsmittel wurden die entsprechenden Verbindungen **3a–j** bzw. **5a–e** in analytisch reiner Form erhalten. Der e.r.-Wert aller Verbindungen wurde mit HPLC an einer chiralen stationären Phase bestimmt.

Eingegangen am 15. März 2013,
veränderte Fassung am 8. Mai 2013
Online veröffentlicht am 21. Juni 2013

Stichwörter: Asymmetrische Hydrierung · Heterocyclen · Indolizine · N-Heterocyclische Carbene · Ruthenium

- [1] a) P. M. Dewick, *Medicinal Natural Products, A Biosynthetic Approach*, 3. Aufl., Wiley, Chichester, 2009; b) H. Takahata, T. Momose, *The Alkaloids, Chemistry and Pharmacology*, Cordell, G. A., Ed.; Academic Press, San Diego, 1993.
- [2] F. P. Guengerich, S. J. DiMari, H. P. Broquist, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 2055.
- [3] L. D. Hohenschutz, E. A. Bell, P. J. Jewess, D. P. Leworthy, R. J. Pryce, E. Arnold, J. Clardy, *Phytochemistry* **1981**, 20, 811.
- [4] a) F. J. Ritter, I. E. M. Rotgans, E. Talman, P. E. J. Verwiel, F. Stein, *Experientia* **1973**, 29, 530; b) H. M. Garraffo, T. F. Spande, J. W. Daly, A. Baldessari, E. G. Gros, *J. Nat. Prod.* **1993**, 56, 357.
- [5] Übersichtsartikel zur Synthese von Indolizidin-Alkaloiden:
a) J. P. Michael, *Nat. Prod. Rep.* **2008**, 25, 139; b) I. S. Kim, Y. H. Jung, *Heterocycles* **2011**, 83, 2489; c) J. R. Liddell, *Nat. Prod. Rep.* **1998**, 15, 363.
- [6] a) R. Lazzaroni, R. Settambolo, *Chirality* **2011**, 23, 730; b) S. Gracia, R. Jerpan, S. Pellet-Rostaing, F. Popowycz, M. Lemaire, *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 6290; c) A. M. Castaño, J. M. Cuerva, A. M. Echavarren, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 7435; d) T. L. Macdonald, *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 193.
- [7] Übersichtsartikel zur Hydrierung aromatischer Verbindungen:
a) P. J. Dyson, *Dalton Trans.* **2003**, 2964; b) F. Glorius, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 4171; c) Y. G. Zhou, *Acc. Chem. Res.* **2007**, 40, 1357; d) R. Kuwano, *Heterocycles* **2008**, 76, 909; e) D.-S. Wang, Q. A. Chen, S. M. Lu, Y.-G. Zhou, *Chem. Rev.* **2012**, 112, 2557; f) Z. Yu, W. Jin, Q. Jiang, *Angew. Chem.* **2012**, 124, 6164; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 6060.

[8] Beispiele für die asymmetrische Hydrierung von Chinolinen und Isochinolinen: a) W. B. Wang, S. M. Lu, P. Y. Yang, X. W. Han, Y. G. Zhou, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10536; b) L. Xu, K. H. Lam, J. Ji, J. Wu, Q. H. Fan, W. H. Lo, A. S. C. Chan, *Chem. Commun.* **2005**, 1390; c) M. T. Reetz, X. Li, *Chem. Commun.* **2006**, 2159; d) M. Rueping, A. P. Antonchick, T. Theissmann, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 3765; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3683; e) W. J. Tang, S. F. Zhu, L. J. Xu, Q. L. Zhou, Q. H. Fan, H. F. Zhou, K. Lam, A. S. C. Chan, *Chem. Commun.* **2007**, 613; f) Z. J. Wang, G. J. Deng, Y. Li, Y. M. He, W. J. Tang, Q. H. Fan, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1243; g) 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; h) N. Mršić, L. Lefort, J. A. F. Boogers, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, J. G. de Vries, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1081; i) M. Rueping, T. Theissmann, S. Raja, J. W. Bats, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1001; j) S. M. Lu, C. Bolm, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1101; k) 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; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8464; l) Z. J. Wang, H. F. Zhou, T. L. Wang, Y. M. He, Q. H. Fan, *Green Chem.* **2009**, *11*, 767; m) 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; n) F.-R. Gou, W. Li, X. Zhang, Y.-M. Liang, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 2441; o) T. Wang, L.-G. Zhuo, Z. Li, F. Chen, Z. Ding, Y. He, Q.-H. Fan, J. Xiang, Z.-X. Yu, A. S. C. Chan, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 9878; p) Q.-A. Chen, K. Gao, Y. Duan, Z.-S. Ye, L. Shi, Y. Yang, Y.-G. Zhou, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 2442; q) A. Iimuro, K. Yamaji, S. Kandula, T. Nagano, Y. Kita, K. Mashima, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 2100; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 2046; r) Z.-S. Ye, R.-N. Guo, X.-F. Cai, M.-W. Chen, L. Shi, Y.-G. Zhou, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 3773; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 3685; s) L. Shi, Z.-S. Ye, L.-L. Cao, R.-N. Guo, Y. Hu, Y.-G. Zhou, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 8411; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8286; t) S.-M. Lu, Y.-Q. Wang, X.-W. Han, Y.-G. Zhou, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 2318; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2260. Chirale Auxiliare in der asymmetrischen, heterogenen Hydrierung von Chinolinen: u) M. Heitbaum, R. Fröhlich, F. Glorius, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 357.

[9] Beispiele für die asymmetrische Hydrierung von Chinoxalinen: a) C. Bianchini, P. Barbaro, G. Scapacci, E. Farnetti, M. Graiani, *Organometallics* **1998**, *17*, 3308; b) C. Bianchini, P. Barbaro, G. Scapacci, *J. Organomet. Chem.* **2001**, *621*, 26; c) C. J. Cobley, J. P. Henschke, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 195; d) J. P. Henschke, M. J. Burk, C. G. Malan, D. Herzberg, J. A. Peterson, A. J. Wildsmith, C. J. Cobley, G. Casy, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 300; e) L. Qiu, F. Y. Kwong, J. Wu, W. H. Lam, S. Chan, W. Y. Yu, Y. M. Li, R. Guo, Z. Zhou, A. S. C. Chan, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 5955; f) W. Tang, L. Xu, Q.-H. Fan, J. Wang, B. Fan, Z. Zhou, K.-H. Lam, A. S. C. Chan, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 9299; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9135; g) N. Mršić, T. Jerphagnon, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, J. G. de Vries, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 2549; h) M. Rueping, F. Tato, F. R. Schoepke, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 2688; i) D. Cartigny, T. Nagano, T. Ayad, J. P. Genêt, T. Ohshima, K. Mashima, V. R. Vidala, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 1886; j) 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; k) T. Nagano, A. Iimuro, R. Schwenk, T. Ohshima, Y. Kita, A. Togni, K. Mashima, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 11578.

[10] Beispiele für die asymmetrische Hydrierung von Indolen: a) R. Kuwano, K. Sato, T. Kurokawa, D. Karube, Y. Ito, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7614; b) R. Kuwano, K. Kaneda, T. Ito, K. Sato, T. Kurokawa, Y. Ito, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2213; c) R. Kuwano, M. Kashiwabara, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2653; d) N. Mršić, T. Jerphagnon, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, J. G. de Vries, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 217; e) A. Baeza, A. Pfaltz, *Chem. Eur. J.* **2010**, *21*, 7; f) D.-S. Wang, Q. A. Chen, W. Li, C. B. Yu, Y. G. Zhou, X. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 8909; g) D.-S. Wang, J. Tang, Y.-G. Zhou, M.-W. Chen, Y. Duan, G.-F. Jiang, *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 803; h) Y. Duan, M.-W. Chen, Z.-S. Ye, D.-S. Wang, Q.-A. Chen, Y.-G. Zhou, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 7193.

[11] a) M. Maris, W.-R. Huck, T. Mallat, A. Baiker, *J. Catal.* **2003**, *219*, 52; b) S. Kaiser, S. P. Smidt, A. Pfaltz, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 5318; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5194; c) N. Ortega, S. Urban, B. Beiring, F. Glorius, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 1742; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 1710; d) N. Ortega, B. Beiring, S. Urban, F. Glorius, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 5185.

[12] S. Urban, B. Beiring, N. Ortega, D. Paul, F. Glorius, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 15241.

[13] a) S. Urban, N. Ortega, F. Glorius, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 3887; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 3803; b) R. Kuwano, R. Morioka, M. Kashiwabara, N. Kameyama, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 4212; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 4136.

[14] Verwendung von NHCs als Liganden in der Übergangsmetallkatalyse und Organometallchemie: a) S. P. Nolan, *N-Heterocyclic Carbenes in Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2006**; b) F. Glorius, *N-Heterocyclic Carbenes in Transition Metal Catalysis*, Springer, Berlin, **2007**; c) E. A. B. Kantchev, C. J. O'Brien, M. G. Organ, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 2824; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2768; d) S. Würtz, F. Glorius, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1523; e) S. Díez-González, N. Marion, S. P. Nolan, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3612. Aufsatz über physikochemische Eigenschaften von NHCs: f) T. Dröge, F. Glorius, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 7094; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 6940.

[15] Dieses Ergebnis kann als asymmetrische Hydrierung von Pyridin angesehen werden. Beispiele für die asymmetrische Hydrierung von Pyridinen: a) M. Studer, C. Wedemeyer-Exl, F. Spindler, H.-U. Blaser, *Monatsh. Chem.* **2000**, *131*, 1335; b) S. A. Raynor, J. M. Thomas, R. Raja, B. F. G. Johnson, R. G. Bell, M. D. Mantle, *Chem. Commun.* **2000**, 1925; c) R. Raja, J. M. Thomas, *J. Mol. Catal. A* **2002**, *181*, 3; d) C. Y. Legault, A. B. Charette, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8966; e) C. Y. Legault, A. B. Charette, P. G. Cozzi, *Heterocycles* **2008**, *76*, 1271; f) A. Lei, M. Chen, M. He, X. Zhang, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4343; g) M. Rueping, A. P. Antonchick, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 4646; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4562; h) X.-B. Wang, W. Zeng, Y.-G. Zhou, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 4922; i) W.-J. Tang, J. Tan, L.-J. Xu, K.-H. Lam, Q.-H. Fan, A. S. C. Chan, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 1055; j) siehe Lit. [8m]; k) Z.-S. Ye, M.-W. Chen, Q.-A. Chen, L. Shi, Y. Duan, Y.-G. Zhou, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 10328; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 10181. Diastereoselektive, heterogene Hydrierung von Auxiliar-substituierten Pyridinen: l) F. Glorius, N. Spielkamp, S. Holle, R. Goddard, C. W. Lehmann, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 2910; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2850.

[16] Kürzlich berichteten wir vom starken Einfluss elektronenschiebender oder elektronenziehender Substituenten in Substraten auf die Reaktivität unseres Katalysators. Mehr Informationen in Lit. [11d].

[17] Über die Hydrierung von 1,2,3-Triazol-[1,5-a]pyridinen ist uns nur ein Bericht bekannt, über die heterogene Hydrierung von in 4- und 7-Position unsubstituierten Substraten: B. Abarca, R. Ballesteros, M. Elmasnouy, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 12881.

[18] C. W. Jefford, Q. Tang, A. Zaslona, *Helv. Chim. Acta* **1989**, *72*, 1749.

[19] a) J. Royer, H.-P. Husson, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 670; b) D. R. Artis, I.-S. Cho, S. Jaime-Figueroa, J. M. Muchowski, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2456; c) S. Zhang, L. Xu, L. Miao, H. Shu, M. L. Trudell, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3133.