

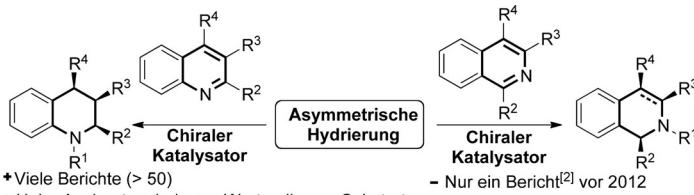
Enantioselektive Hydrierung von Isochinolinen**

Dongbing Zhao und Frank Glorius*

Asymmetrische Synthesen · Heteroarene ·

Hydrierungen · Isochinoline · Pyridine

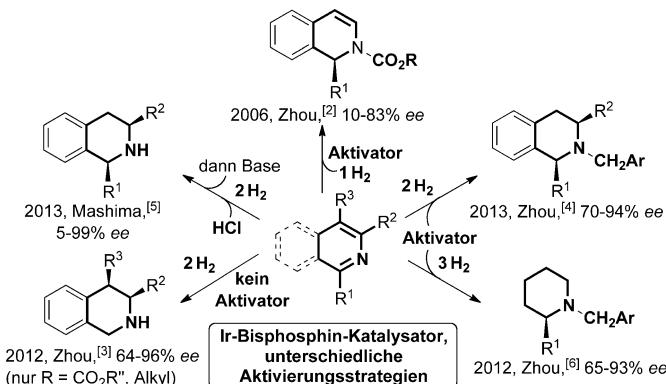
Die asymmetrische Hydrierung von (Hetero-)Arenen ist einer der unmittelbarsten Wege für die Synthese von optisch reinen, gesättigten oder teilweise ungesättigten cyclischen Molekülen. In den letzten Jahren wurde die Substratbreite dieser Reaktion signifikant erweitert.^[1] Während bereits einige hocheffiziente katalytische Systeme für die asymmetrische Hydrierung von Chinolinen gefunden wurden, sind die strukturell verwandten Isochinoline und Pyridine weiterhin anspruchsvolle Substrate für die asymmetrische Hydrierung (Schema 1). Gründe dafür sind vermutlich die verminderte



Schema 1. Markante Unterschiede in der asymmetrischen Hydrierung von Chinolinen (links) und Isochinolinen (rechts).

Reaktivität dieser Substrate und ihre starke Koordination an den Katalysator. Da chirale 1,2,3,4-Tetrahydroisochinoline und Piperidine sehr wichtige und in Alkaloiden und anderen biologisch aktiven Verbindungen häufig vorkommende Bausteine sind, ist die Entwicklung hocheffizienter katalytischer Systeme für die Hydrierung von Isochinolinen und Pyridinen von großer Bedeutung.

2006 berichteten Zhou et al. über das erste Beispiel für eine asymmetrische Hydrierung von Isochinolinen mit moderaten Enantioselektivitäten.^[2] Kürzlich gelangen nun weitere Fortschritte bei der asymmetrischen Hydrierung von Isochinolinen und Pyridinen: Zhou et al. und Mashima et al. berichteten nahezu gleichzeitig über die Ir-katalysierte, enantioselektive Hydrierung von 3,4-disubstituierten Isochinolinen^[3] sowie 1- oder 3-substituierten Isochinolinium- und



Schema 2. Die kürzlich entwickelten Methoden zur Hydrierung substituierter Isochinoline sowie Isochinolinium- und Pyridiniumsalze.

Pyridiniumsalzen.^[4-6] In den letzten beiden Jahren wurden vier entscheidende Fortschritte auf dem Gebiet der asymmetrischen Hydrierung von Isochinolinen erzielt (Schema 2):^[3-5]

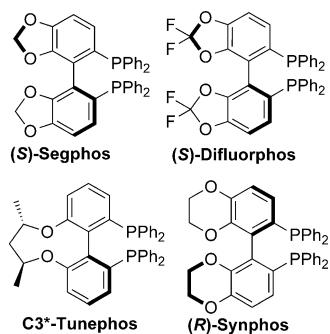
- 1) die Entwicklung von aktiveren (und dennoch selektiven) Katalysatoren ermöglichte nicht nur die partielle, sondern auch die vollständige Hydrierung;
- 2) geringer aktivierte Substrate konnten verwendet werden (neutrale Isochinoline);
- 3) die Substratbandbreite wurde vergrößert (von monosubstituierten hin zu unterschiedlich substituierten Substraten);
- 4) die Aktivierungsstrategien wurden auf die Hydrierung von noch anspruchsvolleren Pyridinen ausgeweitet.^[6]

Bemerkenswerterweise nutzen diese Beispiele, trotz unterschiedlicher Aktivierungsstrategien, als Katalysatorsystem alle [Ir] in Kombination mit einem axial-chiralen Bisphosphin-Derivat (Schema 3).

Wie in Schema 2 gezeigt wird, erwarteten Zhou et al. 2006, dass die Aktivierung von Isochinolinen in Form ihrer entsprechenden N-substituierten Isochinoliniumsalze die Koordinationsfähigkeit des Substrates effektiv beseitigen und damit die Reaktivität deutlich steigern würde. Die Gruppe berichtete daraufhin über die Ir-katalysierte asymmetrische, partielle Hydrierung von Cl-substituierten Isochinolinen, die von stöchiometrischen Mengen an Chlorformiaten aktiviert wurden. Jedoch konnten nur moderate Enantioselektivitäten und Ausbeuten erhalten werden.^[2] In einer Erweiterung der Vielseitigkeit dieser Methode fanden Zhou et al. kürzlich, dass der Wechsel zu Benzylbromid als Aktivator der Reakti-

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

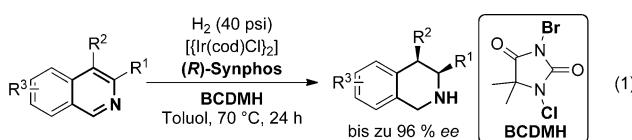
[**] Diese Arbeit wurde unterstützt von der DFG (Leibniz-Preis) und der Alexander von Humboldt-Stiftung (D.Z.).



Schema 3. Axial-chirale Bisphosphin-Liganden, die als [Ir]-Komplexe in diesen Arbeiten verwendet wurden.

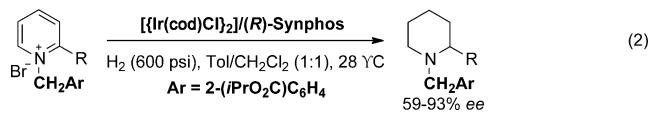
vität und Enantioselektivität effektiv verbessern konnte, wodurch die vollständige Hydrierung von 1- und 3-substituierten Isochinoliniumsalzen durch die Verwendung eines [Ir]-C3*-Tunephos-Katalysatorsystems vereinfacht wurde.^[4] Beinahe zur gleichen Zeit berichtete Mashimas Gruppe über die direkte asymmetrische Hydrierung von 1- und 3-substituierten sowie 1,3-disubstituierten Isochinoliniumchloriden mithilfe Halogen-verbrückter, zweikerniger Iridium(III)-Komplexe $[\{Ir(H)[(S)\text{-Difluorphos}]\}_2(\mu\text{-Cl})_3]Cl$ in Kombination mit einer einfachen basischen Aufarbeitung, um so die entsprechenden 1,2,3,4-Tetrahydroisochinoline mit hohem Enantiomerenüberschuss zu erhalten.^[5] Die Vorteile dieses katalytischen Systems: Es benötigte kein stöchiometrisches, organisches Reagens als Aktivator, und es ermöglichte den direkten Zugang zu den freien NH-Tetrahydroisochinolinen.

Trotz der Fortschritte bei der Hydrierung von Isochinoliniumsalzen bleibt die asymmetrische Hydrierung von kommerziell erhältlichen, neutralen Isochinolinen ein ungelöstes Problem. Neutrale Isochinoline sind einfacher zugänglich als Isochinoliniumsalze und benötigen keine stöchiometrische Menge eines Aktivierungsreagens. Daher ist die Entwicklung einer effizienten Methode für die direkte Hydrierung von neutralen Isochinolinen äußerst erstrebenswert. Kürzlich wendeten Zhou et al. die Strategie der Katalysatoraktivierung an, welche die direkte asymmetrische Hydrierung von neutralen Isochinolinen durch Umsetzung mit $[\{Ir(cod)Cl\}_2]/(R)\text{-Synphos}$ in Gegenwart von BCDMH ermöglichte [Gl. (1); cod = 1,5-Cyclooctadien].^[3]

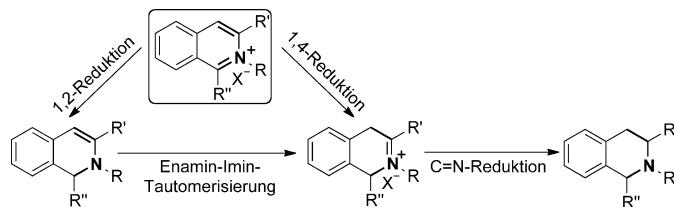


Zweifellos ist die Entwicklung effizienterer Strategien für die asymmetrische Hydrierung einfacher Pyridine vom akademischen und industriellen Standpunkt aus von größtem Interesse. Kürzlich entwickelte Zhous Gruppe eine Ir-katalysierte, hoch enantioselektive Hydrierung von 2-substituierten Pyridiniumsalzen auf Grundlage derselben Strategie der Substrataktivierung, die auch für Isochinoline verwendet wurde [Gl. (2)].^[6] Diese Arbeit zeigt, dass jene hocheffizien-

ten Strategien zur asymmetrischen Hydrierung von Isochinolinen oder anderen Heteroarenen ebenso zur Hydrierung einfacher Pyridine angewendet werden könnten.



Um Einblick in den Reaktionsmechanismus zu erhalten, wurde eine Reihe von Experimenten von Zhous und Mashimas Gruppen durchgeführt (Schema 4). Zhou et al. fanden



Schema 4. Vorgeschlagene, unterschiedliche Mechanismen für die Hydrierung von Isochinolinen.

das Enamin-Intermediat der 1,2-Hydrierung während der Hydrierung eines 3-substituierten Isochinoliniumsalzes mithilfe von $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie. Zusätzlich wurde nahezu ein Deuteriumatom in die C4-Position eingebaut, wenn 3-substituiertes Isochinoliniumsalz in THF/[D₈]iPrOH (4:1) hydriert wurde. Auf Grundlage dieser Befunde wurde ein möglicher Mechanismus postuliert, der mit einer 1,2-Hydrid-Addition beginnt, um das teilweise hydrierte Intermediat zu erhalten, gefolgt von einer Säure-katalysierten Enamin-Imin-Tautomerisierung. Schließlich liefert eine schnelle Hydrierung das gewünschte Produkt (Schema 4). Ebenso konnten die Autoren für Mashimas katalytisches System zwei wichtige Informationen per NMR-Reaktionskontrolle erhalten: 1) die asymmetrische Hydrierung des 3-Phenylisochinoliniumsalzes unter atmosphärischem Druck von H_2 ergab das Imin-HCl, das schrittweise zum finalen Produkt umgesetzt wurde, und 2) unter denselben Bedingungen konnten 1- und 4-substituierte Substrate nicht effizient reduziert werden. Basierend auf diesen Kontrollexperimenten folgerten Mashima et al., dass in ihrem katalytischen System die Hydrierung über eine 1,4-Reduktion und darauffolgende C=N-Reduktion verläuft (Schema 4). Für die Weiterentwicklung des Gebiets sind tiefer mechanistische Einblicke erforderlich, besonders hinsichtlich der Art und Weise der Enantioinduktion im C=N-Reduktionsschritt.

Wir fassen zusammen: die Gruppen von Zhou und Mashima haben die hohenantioselektive Hydrierung von Isochinolinen, Isochinolinium- und Pyridiniumsalzen durch die Verwendung unterschiedlicher Katalysatoren und unterschiedlicher Aktivierungsstrategien erreicht. Allerdings verbleiben immer noch einige Aufgaben in der enantioselektiven Hydrierung der vorgenannten Heteroarene:

- 1) eine allgemeine enantioselektive Hydrierung von neutralen Isochinolinen und einfachen Pyridinen;

- 2) die Herstellung von Molekülen mit mehreren Stereozentren;
- 3) ein hohes Maß an Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen;
- 4) die Entwicklung von aktiveren Katalysatoren und von wirklich neuen Aktivierungsstrategien, um höhere Umsatzzahlen zu erreichen und den Prozess interessanter für die Industrie zu gestalten;
- 5) die enantioselektive *cis*- und *trans*-Hydrierung von diesen mehrfach substituierten Substraten;
- 6) ein tieferes Verständnis des Reaktionsmechanismus;
- 7) das Ausweiten dieser hocheffizienten katalytischen Systeme auf die Hydrierung anderer anspruchsvoller (Hetero-)Arene.

Ungeachtet der verbleibenden Arbeit haben diese neuesten Forschungsergebnisse das Gebiet der asymmetrischen Hydrierung auf eine neue Ebene befördert. Wir sind überzeugt, dass diese Reaktionen als Vorbilder für weitere Arbeiten dienen werden und neue Anwendungen bei der Herstellung chiraler, N-haltiger cyclischer Moleküle, insbesondere biologisch aktiver Verbindungen, hervorbringen werden.

Eingegangen am 2. Juni 2013

Online veröffentlicht am 23. Juli 2013

-
- [1] Übersichten über asymmetrische Hydrierung von Arenen: 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.
 - [2] S.-M. Lu, Y.-Q. Wang, X.-W. Han, Y.-G. Zhou, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 2318; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 2260.
 - [3] 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.
 - [4] 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.
 - [5] A. Iimuro, K. Yamaji, S. Kandula, T. Nagano, Y. Kita, K. Mashima, *Angew. Chem.* **2013**, 125, 2100; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 2046.
 - [6] 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.