

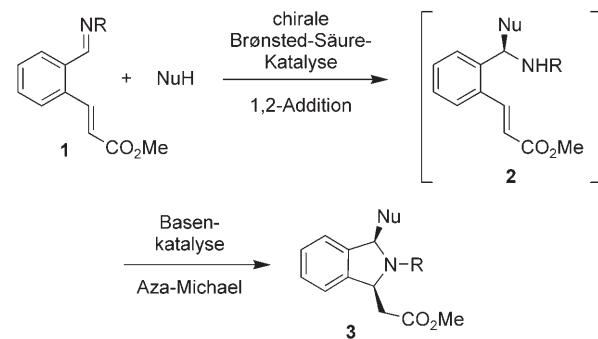
Asymmetrische Brønsted-Säure-katalysierte Synthese von Isoindolinen: Steigerung des Enantiomerenverhältnisses durch stereoablativen kinetischen Racematspaltung**

Dieter Enders,* Arun A. Narine, Fabien Toulgoat und Tom Bisschops

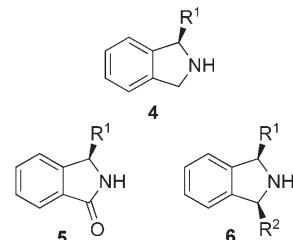
Die enantioselektive Brønsted-Säure-katalysierte 1,2-Addition an Imine hat sich als eine leistungsstarke metallfreie Methode zur Herstellung von funktionalisierten Aminen entwickelt.^[1] Hierbei haben sich chirale Phosphorsäurediester als sehr effiziente Katalysatoren in Aza-Friedel-Crafts-, Hydrocyanierungs-, Mannich-, Reduktions- und anderen 1,2-Additionsreaktionen erwiesen.^[2,3] In einigen Fällen wurden die entstandenen Amine in Vorläufer für Mehrstufensynthesen pharmazeutisch relevanter Verbindungen oder Naturstoffe umgewandelt.^[2c,f,3a] Ein anschließender Tandem- oder Eintopfschritt mit der Aminogruppe als Nucleophil wurde jedoch selten angewendet. Die Arbeitsgruppen von Rueping und Gong haben unabhängig voneinander eine elegante Brønsted-Säure-katalysierte Tandem-Mannich/Aza-Michael-Addition eines enolisierten α,β -ungesättigten Ketons an ein Imin zur asymmetrischen Synthese von Isochinuclidinen entwickelt.^[3a,e] Kürzlich wurden chirale Piperidine von Terada und Mitarbeitern in einer Tandemsequenz aus Aza-En-Reaktion und Cyclisierung hergestellt.^[3k]

Wir interessierten uns für eine andere Art von Heterocyclen, nämlich die chiralen 1,3-disubstituierten Isoindoline **3**, die aus difunktionellen Substraten **1**, die ein Imin und einen Michael-Akzeptor enthalten, einfach zugänglich sein sollten (Schema 1). Ein ϵ -Iminoenoat **1** könnte in einer Brønsted-Säure-katalysierten 1,2-Addition mit einem Nucleophil (NuH) zu einem chiralen Amin **2** reagieren, das in einer intramolekularen Aza-Michael-Addition weiter reagieren könnte.

Chirale Isoindoline, vor allem 1-Isoindolylcarbonsäuren **4** ($R^1 = CO_2H$) und 1-substituierte Isoindolin-3-one **5**, sind charakteristische Strukturelemente in einer Vielzahl von Naturstoffen^[4] und Arzneimitteln.^[5] Der Zugang zu 1- und 1,3-substituierten Isoindolinen **4** und **5** wird durch die Tatsache erschwert, dass es nur eine beschränkte Zahl von Verfahren zur Synthese dieser Verbindungen gibt.^[6] Darüber hinaus gibt es nur wenige Methoden zur Herstellung enantiomerenreiner Isoindoline. Racematspaltungen^[7] und Methoden mit chiralen Auxiliaren^[8] bilden die Mehrzahl der Zugangsmöglichkeiten zu enantiomerenangereicherten Isoindolyldeutschen **4**, **5** und **6**. Mehrere Artikel beschreiben die metallkatalysierte asymmetrische Synthese von 1-substituierten Isoindolinen **4** und 1-substituierten Isoindolin-3-onen **5**.^[9] Unseres Wissens gibt es bisher keine metall- oder organokatalysierten asymmetrischen Synthesen von 1,3-disubstituierten Isoindolinen **6**.



Schema 1. Katalytische enantioselektive Synthese von Isoindolinen durch eine Reaktionsfolge aus 1,2-Addition und Aza-Michael-Reaktion.



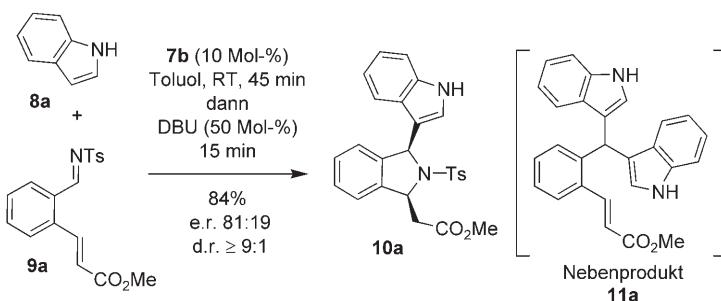
Wir berichten nun von der ersten katalytischen diastereo- und enantioselektiven Synthese von 1,3-disubstituierten Isoindolinen in einem Eintopf-Zweistufenverfahren, bestehend aus einer Brønsted-Säure-katalysierten Aza-Friedel-Crafts-Reaktion und einer basenkatalysierten intramolekularen Aza-Michael-Addition. Außerdem führten diese Untersuchungen zur Entdeckung einer Brønsted-Säure-katalysierten stereoablativen kinetischen Racematspaltung,^[10] die parallel zur Friedel-Crafts-Reaktion verläuft und die Enantiomerenverhältnisse der Isoindoline verbessert.

Indole **8** und *N*-Tosyliminoenoate **9** wurden als nucleophile bzw. elektrophile Reaktionspartner für diese Reaktion gewählt (Schema 2). In einer ersten Versuchsreihe wurden Indol (**8a**) und Iminoenoat **9a** mit unterschiedlichen von

[*] Prof. Dr. D. Enders, Dr. A. A. Narine, Dr. F. Toulgoat, T. Bisschops
Institut für Organische Chemie, RWTH Aachen
Landoltweg 1, 52074 Aachen (Deutschland)
Fax: (+49) 241-809-2127
E-Mail: enders@rwth-aachen.de

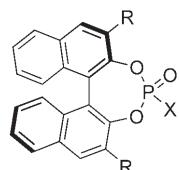
[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Schwerpunktprogramm Organokatalyse) und der Alexander von Humboldt-Stiftung (Forschungsstipendium für A.A.N.) unterstützt. Wir danken Dr. Calmuschi-Cula für die Durchführung der Röntgenstrukturanalyse.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/anie.200801354> zu finden.



Schema 2. Eintopf-Friedel-Crafts/Aza-Michael-Reaktion.

Binaphthol (Binol) abgeleiteten Phosphorsäuren (z.B. **7a**, $X=OH$) versetzt. Es stellte sich jedoch heraus, dass diese Katalysatoren völlig inaktiv waren, obwohl bekannt ist, dass



7a, $R=3,5-(CF_3)_2C_6H_4$, $X=OH$
7b, $R=3,5-(CF_3)_2C_6H_4$, $X=NHTf$
7c, $R=2\text{-Naphthyl}$, $X=NHTf$
7d, $R=4\text{-Biphenyl}$, $X=NHTf$
7e, $R=SiPh_3$, $X=NHTf$
7f, $R=4-(NO_2)_2C_6H_4$, $X=NHTf$

sie die Friedel-Crafts-Reaktion von Indolen **8** und verschiedenen Iminen katalysieren (Tabelle 1, Nr. 1).^[3h,i,o] Dies deutet darauf hin, dass der *ortho*-Enoatsubstituent einen tiefgreifenden Einfluss auf die Reaktivität der Imineinheit im Substrat **9a** hat.

Tabelle 1: Katalysatortests zur Synthese von Isoindolin **10a**.^[a,b]

Nr.	Katalysator	Zeit ^[c]	Ausbeute [%] ^[d]	e.r. [%] ^[e]
1	7a	>120 h	0	n.b.
2	7b	45 min	84	81:19
3	7c	15 min	92	86:14
4	7d	5 min	89	70:30
5	7e	30 min	72	86:14
6	7f	10 min	93	90:10

[a] Reaktionsbedingungen: 0.3 mmol **9a**, 3 Äquivalente Indol (**8a**), 10 Mol-% Katalysator **7** bei Raumtemperatur in 2.0 mL Toluol, dann Zugabe von 50 Mol-% DBU und weitere 15 min Rühren. [b] Das Diastereomerenverhältnis (d.r.) war 9:1, bestimmt durch ¹H-NMR-Spektroskopie des Reaktionsgemisches. [c] Bezogen auf die Reaktionszeit vor der Zugabe von DBU. [d] Bezogen auf ein nichttrennbares Gemisch von Diastereomeren nach Säulenchromatographie. [e] Durch HPLC-Analyse an einer chiralen stationären Phase bestimmt.

Von Binol abgeleitete Phosphorsäureester wurden kürzlich in ihre acideren *N*-Triflylphosphoramid-Derivate überführt, die eine höhere Aktivität in unterschiedlichen Reaktionen zeigen.^[11] Daher wurde das von Binol abgeleitete

N-Triflylphosphoramid **7b** synthetisiert, das die Friedel-Crafts-Reaktion schnell katalysierte (Schema 2). Nach Umsetzung des Reaktionsgemisches mit einer katalytischen Menge an 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU) wurde das Isoindolin **10a** in guter Ausbeute sowie hoher Diastereo- und Enantioselektivität isoliert. Es ist bemerkenswert, dass die Friedel-Crafts-Reaktion mit hoher Chemoselektivität abläuft, da keine 1,4-Addition von Indol (**8a**) an den Michael-Akzeptor des ϵ -Iminoenoats **9a** festgestellt wurde.^[12] Das Bisindol **11a** wurde im säurekatalysierten Schritt ebenfalls in kleinen Mengen als Nebenprodukt gebildet.^[13]

Es wurde nun eine Reihe von *N*-Triflylphosphoramen **7b–f** ($X=NHTf$) synthetisiert. Jeder dieser Katalysatoren zeigte Aktivität, und Isoindolin **10a** konnte in hohen Ausbeuten und Stereoselektivitäten hergestellt werden (Tabelle 1, Nr. 2–6). Der beste Katalysator, **7f** ($R=4-NO_2C_6H_4$, $X=NHTf$), ermöglichte ein hohes Maß an asymmetrischer Induktion (e.r. 90:10), sodass die weitere Reaktionsoptimierung mit diesem Katalysator durchgeführt wurde.

Viele aromatische und chlorierte Lösungsmittel waren gute Reaktionsmedien, und Isoindolin **10a** wurde in guten bis exzellenten Enantioselektivitäten gebildet (e.r. 89:11 bis 95:5, Tabelle 2, Nr. 1–6). Ein Absenken der Reaktionstemperatur hatte einen vernachlässigbaren oder negativen Einfluss auf die Stereoselektivität. Daher wurden alle weiteren Experimente bei Raumtemperatur durchgeführt.

Tabelle 2: Optimierung der Reaktionsbedingungen (Lösungsmittel, Zeit und Temperatur) zur Synthese von Isoindolin **10a** mit dem Katalysator **7f** ($R=4-NO_2C_6H_4$, $X=NHTf$).^[a,b]

Nr.	Lösungsmittel	T [°C]	Zeit ^[c]	Ausbeute [%] ^[d]	e.r. ^[e]
1	Toluol	RT	10 min	93	90:10
2	Benzol	RT	1 min	97	92:8
3	PhCl ^[f]	RT	1 min	90	92:8
4	CHCl ₃	RT	10 min	90	95:5
5	DCE ^[g]	RT	15 min	87	95:5
6	CH ₂ Cl ₂	RT	10 min	94	95:5
7	CH ₂ Cl ₂	0	10 min	86	95:5
8	CH ₂ Cl ₂	-78	22 h	73	89:11

[a]–[e] Siehe entsprechende Fußnoten in Tabelle 1. [f] PhCl = Chlorbenzol. [g] DCE = 1,2-Dichlorethan.

Der Substratbereich der Reaktion wurde untersucht, und es zeigte sich, dass unterschiedliche Substitutionsmuster am Imin **9** und Indol **8** zugelassen werden. In allen Fällen variierten die Ausbeuten von gut bis exzellent (71–99 %), und der Prozess verlief diastereoselektiv (d.r. 9:1).^[14] Die Enantioselektivität der Eintopf-Friedel-Crafts/Aza-Michael-Addition war im Allgemeinen hoch. Die Enantiomerenverhältnisse der Isoindoline **10a–j** zeigten eine geringe Abhängigkeit vom Substitutionsmuster der Imin- und Indolsubstrate (Tabelle 3). Ferner wurde beobachtet, dass die Substrate und Produkte **10h–j**, die einen *tert*-Butylester enthalten, mit den sauren Reaktionsbedingungen dieser Methode kompatibel sind (Tabelle 3, Nr. 8–10). Eine Einschränkung des Substratbereichs trat beim *N*-Methylindol **8d** ($R^1=H$, $R^2=Me$) auf, das

Tabelle 3: Substratbereich bei der Synthese von Isoindolinen **10a–j** mit dem Katalysator **7f**.^[a,b]

Nr.	10	R ¹	R ³	R ⁴	Zeit ^[c]	Ausbeute [%] ^[d]	e.r. ^[e]
1	a	H	H	Me	10 min	94	95:5
2	b	Br	H	Me	20 min	99	94:6
3	c	OMe	H	Me	90 min	93	76:24 ^[f]
4 ^[g]	d	H	H	Me	30 min	86	61:39
5	e	CO ₂ Me	H	Me	240 min	71	86:14
6	f	H	F	Me	30 min	75	91:9
7	g	OMe	F	Me	60 min	95	88:12 ^[f]
8	h	H	H	tBu	20 min	75	88:12
9	i	Br	H	tBu	10 min	85	91:9
10	j	OMe	H	tBu	70 min	97	90:10

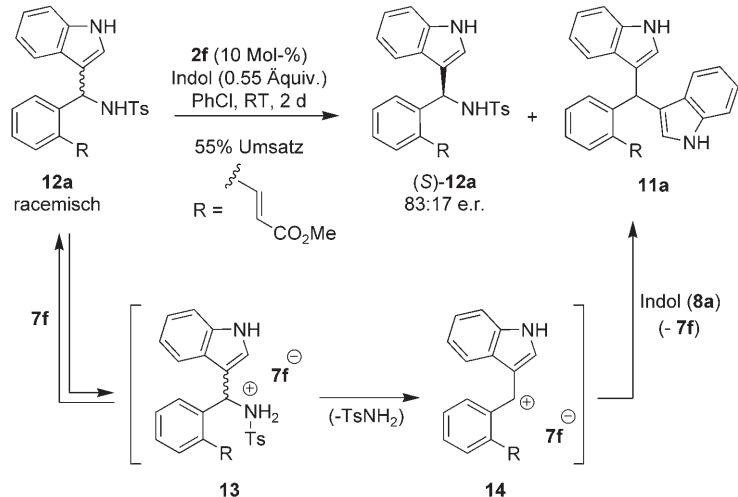
[a]–[e] Siehe entsprechende Fußnoten in Tabelle 1; Reaktion in 2.0 mL CH₂Cl₂; R² = H sofern nicht anders angegeben. [f] Nach Reduktion des Esters zum entsprechenden Alkohol bestimmt. [g] R² = Me.

in einer geringeren Enantioselektivität reagierte (e.r. 61:39, Tabelle 3, Nr. 4).

NMR-Spektroskopie und Röntgenstrukturanalyse der Isoindoline **10** bestätigten die relative und absolute Konfiguration. Somit war die intramolekulare Michael-Addition *cis*-selektiv und (*S,S*)-konfigurierte Isoindoline **10** wurden gebildet (Abbildung 1).^[15]

Es wurde beobachtet, dass sich die Enantioselektivität der Reaktion mit der Reaktionszeit änderte. Weitere Untersuchungen führten zu einer bemerkenswerten Entdeckung: Das Enantiomerenverhältnis von Isoindolin **10a** nahm zu, wenn die Friedel-Crafts-Reaktion länger laufen gelassen wurde. Gleichzeitig nahm die Ausbeute von Isoindolin **10a** ab und achirales Bisindol **11a** wurde in größeren Mengen gebildet. Dies deutete darauf hin, dass während des Brønsted-Säure-katalysierten Schritts eine stereoablativen kinetischen Racematspaltung stattfand. Um diesen Befund zu bestätigen, wurde ein racemisches Gemisch des Friedel-Crafts-Addukts **12a** in Gegenwart des Katalysators **7f** mit Indol versetzt (Schema 3).^[16]

Wurde die Reaktion vor der Komplettierung gestoppt, resultierte das Friedel-Crafts-Addukt **12a** in enantiomerenangereicherter Form (e.r. 83:17). Das stereochemische Ergebnis dieser stereoablativen kinetischen Racematspaltung war das gleiche wie das der Brønsted-Säure-katalysierten Friedel-Crafts-Reaktion: beide Prozesse führten zum enantiomerenüberschüsse der Isoindoline **10** führen sollte. Um dies zu erreichen, wurde die Reaktionszeit der Brønsted-Säure-katalysierten Reaktion verlängert (Tabelle 4). Diese einfache Anpassung der Reaktionsdurchführung ermöglichte es, das Isoindolin **10a** in hervorragendem Enantiomerenverhältnis mit geringem Ausbeuteverlust herzustellen (Tabelle 4, Nr. 1). Eine Ausweitung der Methode auf andere Imine und Indole ergab eine Reihe von Isoindolinen **10b,f,h,j** in mode-



Schema 3: Stereoablativ kinetische Racematspaltung des Friedel-Crafts-Addukts **12a**.

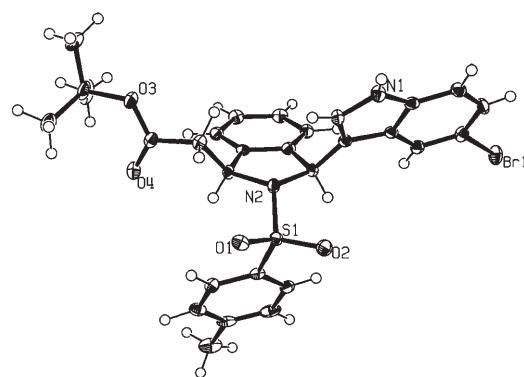


Abbildung 1: Struktur von Isoindolin **10i** im Kristall (ORTEP-Ansicht, Ellipsoide sind mit 50% Wahrscheinlichkeitsniveau dargestellt, CCDC 682470).

Tabelle 4: Tandem-Friedel-Crafts-Addition/stereoablativ kinetische Racematspaltung zur Synthese der Isoindoline **10a,b,f,h,j**.^[a,b]

Nr.	10	R ¹	R ³	R ⁴	Zeit ^[c]	Ausbeute [%] ^[d]	e.r. ^[e]
1	a	H	H	Me	16 h	71	98:2
2 ^[f]	b	Br	H	Me	10 d	57	> 99:1
3 ^[f]	f	H	F	Me	5 d	52	> 99:1
4	h	H	H	tBu	2 d	31	99:1
5	j	OMe	H	tBu	2 d	34	99:1

[a] Reaktionsbedingungen, sofern nicht anders angegeben: 0.3 mmol Imin **9**, 1.5 Äquivalente Indol **8** und 10 Mol-% Katalysator **7f** bei Raumtemperatur in 2.0 mL PhCl. Die isolierten Friedel-Crafts-Addukte **12** wurden mit 50 Mol-% DBU cyclisiert. [b]–[e] Siehe entsprechende Fußnoten in Tabelle 1. [f] Durchgeführt in einem 1:1-Gemisch aus PhCl und CHCl₃.

raten Ausbeuten (31–71 %) und exzellenten Enantiomerenverhältnissen (e.r. = 99:1; Tabelle 4, Nr. 2–5).

Im Folgenden wird ein plausibler Reaktionsmechanismus für die Stereoablation vorgeschlagen. Unter der Annahme, dass eine schnelle und reversible Protonierung beider Enantiomere von **12** stattfindet, wird die Abspaltung von Tosylamid (TsNH_2) von *einem* der beiden diastereomeren Ionenpaare **13** bevorzugt, und das entstehende Carbeniumion **14** reagiert nun irreversibel mit Indol (**8a**) (Schema 3).^[17]

Zusammenfassend berichten wir über die erste katalytische asymmetrische Synthese von 1,3-disubstituierten Isoindolinen. Die hier beschriebene Methode basiert auf einer metallfreien Eintopfreaktion bestehend aus einer Brønsted-Säure-katalysierten Friedel-Crafts-Reaktion und einer basisenkatalysierten Aza-Michael-Addition von difunktionellen ϵ -Iminoenoaten und Indolen. Von Binol abgeleitete *N*-Triflylphosphoramide katalysieren die Friedel-Crafts-Reaktion im ersten Schritt, und die Isoindoline wurden in hohen Ausbeuten, Diastereo- und Enantiomerenverhältnissen erhalten. Außerdem wurde eine Brønsted-Säure-katalysierte stereoablativen kinetische Racematspaltung beobachtet, die parallel zur Friedel-Crafts-Reaktion stattfindet und zu einer deutlichen Verbesserung der Enantiomerenverhältnisse der Isoindoline führt.

Experimentelles

Allgemeine Vorschrift: Eine Lösung von Imin **9a–c** (0.29 mmol) und *N*-Triflylphosphoramid **7b–g** (0.029 mmol, 10 Mol-%) in CH_2Cl_2 (2.0 mL) wurde mit 10 Kägelchen Molekularsieb 4 Å (0.12–0.14 g) und Indol **8a–e** (0.873 mmol, 3.00 Äquiv.) versetzt. Das Reaktionsgefäß wurde verschlossen und 10 bis 90 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde DBU (22 μL , 0.15 mmol, 50 Mol-%) zugefügt und das Reaktionsgemisch weitere 15 min gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt, und Isoindolin **10a–j** wurde nach Aufbringen des Reaktionsgemisches auf Kieselgel mittels Flash-Chromatografie gereinigt (Pentan/Diethyläther).

Eingegangen am 20. März 2008

Online veröffentlicht am 23. Juni 2008

Stichwörter: Asymmetrische Katalyse · Aza-Michael-Additionen · Chirale Brønsted-Säuren · Friedel-Crafts-Reaktionen · Organokatalyse

[1] Übersichtsartikel über Brønsted-Säure-Katalyse: a) T. Akiyama, J. Itoh, K. Fuchibe, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 999–1010; b) M. S. Taylor, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 1550–1573; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1520–1543; c) S. J. Connan, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 4013–4016; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3909–3912; d) A. G. Doyle, E. N. Jacobsen, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5713–5743; e) T. Akiyama, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5744–5758; f) J. D. McGilvra, V. B. Gondi, V. H. Rawal in *Enantioselective Organocatalysis: Reactions and Procedures* (Hrsg.: P. I. Dalko), Wiley-VCH, Weinheim, **2007**, S. 189–254.

[2] a) T. Akiyama, J. Itoh, K. Yokota, K. Fuchibe, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 1592–1594; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1566–1568; b) D. Uraguchi, M. Terada, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5356–5357; c) D. Uraguchi, K. Sorimachi, M. Terada, *J. Am.*

Chem. Soc. **2004**, *126*, 11804–11805; d) T. Akiyama, Y. Saitoh, H. Morita, K. Fuchibe, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1523–1526; e) S. Hoffmann, A. M. Seayad, B. List, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 7590–7593; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7424–7427; f) D. Uraguchi, K. Sorimachi, M. Terada, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9360–9361; g) G. B. Rowland, H. L. Zhang, E. B. Rowland, S. Chennamdhavuni, Y. Wang, J. C. Antilla, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15696–15697; h) T. Akiyama, H. Morita, J. Itoh, K. Fuchibe, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2583–2585; i) M. Rueping, E. Sugiono, C. Azap, T. Theissmann, M. Bolte, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3781–3783; j) M. Rueping, C. Azap, E. Sugiono, T. Theissmann, *Synlett* **2005**, 2367–2369; k) M. Terada, K. Machioka, K. Sorimachi, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 2312–2315; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2254–2257; l) M. Rueping, E. Sugiono, C. Azap, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 2679–2681; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2617–2619; m) M. Rueping, A. P. Antonchick, T. Theissmann, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 6903–6907; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6751–6755.

[3] a) M. Rueping, C. Azap, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 7996–7999; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7832–7835; b) R. I. Storer, D. E. Carrera, Y. Ni, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 84–86; c) J. Seayad, A. M. Seayad, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1086–1087; d) T. Akiyama, H. Morita, K. Fuchibe, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13070–13071; e) H. Liu, L. F. Cun, A. Q. Mi, Y. Z. Jiang, L. Z. Gong, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 6023–6026; f) M. Rueping, E. Sugiono, S. A. Moreth, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 759–764; g) M. Terada, S. Yokoyama, K. Sorimachi, D. Uraguchi, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1863–1867; h) M. Terada, K. Sorimachi, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 292–293; i) Q. Kang, Z. A. Zhao, S. L. You, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1484–1485; j) G. L. Li, Y. X. Liang, J. C. Antilla, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5830–5831; k) M. Terada, K. Machioka, K. Sorimachi, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 10336–10337; l) Y. Liang, E. B. Rowland, G. B. Rowland, J. A. Perman, J. C. Antilla, *Chem. Commun.* **2007**, 4477–4479; m) M. Rueping, E. Sugiono, T. Theissmann, A. Kuenkel, A. Kockritz, A. Pews-Davtyan, N. Nemat, M. Beller, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1065–1068; n) G. B. Rowland, E. B. Rowland, Y. X. Liang, J. A. Perman, J. C. Antilla, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2609–2611; o) G. L. Li, G. B. Rowland, E. B. Rowland, J. C. Antilla, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4065–4068; p) M. Rueping, E. Sugiono, F. R. Schoepke, *Synlett* **2007**, 1441–1445.

[4] E. Valencia, A. J. Freyer, M. Shamma, V. Fajardo, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 599–602.

[5] a) B. Portevin, C. Tordjman, P. Pastourea, J. Bonnet, G. De Nanteuil, *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 4582–4593; b) T. L. Stuk, B. K. Assink, R. C. Bates, D. T. Erdman, V. Fedij, S. M. Jennings, J. A. Lassig, R. J. Smith, T. L. Smith, *Org. Process Res. Dev.* **2003**, *7*, 851–855.

[6] a) T. Kurihara, K. Fukunaga, T. Sakaguchi, H. Hirano, *J. Heterocycl. Chem.* **1975**, *12*, 989–993; b) P. J. Kukkola, N. A. Bilci, T. J. Ikeler, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5065–5068; c) N. Chatani, T. Asaumi, S. Yorimitsu, T. Ikeda, F. Kakiuchi, S. Murai, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10935–10941; d) M. Bao, H. Nakamura, A. Inoue, Y. Yamamoto, *Chem. Lett.* **2002**, 158–159; e) O. Gaertzen, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 465–475; f) H. Miyabe, K. Yoshida, Y. Kobayashi, A. Matsumura, Y. Takemoto, *Synlett* **2003**, 1031–1033; g) G. Stajer, F. Csende, *Curr. Org. Chem.* **2005**, *9*, 1277–1286; h) Q. Shi, P. L. Ornstein, K. Briner, T. I. Richardson, M. B. Arnold, R. T. Backer, J. L. Buckmaster, E. J. Canada, C. W. Doecke, L. W. Hertel, N. Hognigschmidt, H. M. Hsiung, S. Husain, S. L. Kuklisch, M. J. Martinelli, J. T. Mullaney, T. P. O'Brien, M. R. Reinhard, R. Rothhaar, J. Shah, Z. Wu, C. Xie, J. M. Zgombick, M. J. Fisher, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 2341–2346; i) M. Buchert, S. Meinke, A. Prenzel, N. Deppermann, W. Maison, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5553–5556.

[7] L. A. Carpino, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1966**, 858–859.

[8] a) R. E. Gawley, S. R. Chemburkar, A. L. Smith, T. V. Anklekar, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 5381–5383; b) A. I. Meyers, B. Santiago, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 5877–5880; c) D. Enders, V. Braig, G. Raabe, *Can. J. Chem.* **2001**, 79, 1528–1535; d) R. T. Backer, I. Collado Cano, O. De Frutos-Garcia, C. W. Doecke, M. J. Fisher, S. L. Kuklish, V. Mancuso, M. Martinelli, J. T. Mullaney, P. L. Ornstein, C. Xie, Eli Lilly & Co., WO 2003/061660, **2003**; e) J. Clayden, C. J. Menet, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 3059–3062; f) M. Lamblin, A. Couture, E. Deniau, P. Grandclaudon, *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, 19, 111–123.

[9] a) Y. Sato, T. Nishimata, M. Mori, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 6133–6135; b) Y. Sato, T. Nishimata, M. Mori, *Heterocycles* **1997**, 44, 443–457; c) Z. Q. Wang, C. G. Feng, M. H. Xu, G. Q. Lin, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 5336–5337; d) T. Ogata, A. Ujihara, S. Tsuchida, T. Shimizu, A. Kaneshige, K. Tomioka, *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 6648–6650.

[10] Enantioselektive stereoablativen Reaktionen liefern enantiomerenreiche Verbindungen durch Zerstörung eines Stereoelements in einem Molekül. Übersichtsartikel: J. T. Mohr, D. C. Ebner, B. M. Stoltz, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, 5, 3571–3576.

[11] a) D. Nakashima, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 9626–9627; b) M. Rueping, W. Ieawsuwan, A. P. Antonchick, B. J. Nachtsheim, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 2143–2146; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 2097–2100; c) P. Jiao, D. Nakashima, H. Yamamoto, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 2445–2447; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 2411–2413.

[12] Asymmetrische Brønsted-Säure-katalysierte Michael-Additionen von Indolen: a) W. Zhou, L. W. Xu, L. Li, L. Yang, C. G. Xia, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 5225–5227; b) M. Rueping, B. J. Nachtsheim, S. A. Moreth, M. Bolte, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 603–606; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 593–596.

[13] Beispiele von Brønsted- und Lewis-Säure-katalysierten Bildungen von Bisindolen aus Iminen: a) W. H. Xie, K. M. Bloomfield, Y. F. Jin, N. Y. Dolney, P. G. Wang, *Synlett* **1999**, 498–500; b) G. Babu, N. Sridhar, P. T. Perumal, *Synth. Commun.* **2000**, 30, 1609–1614; c) J. Hao, S. Taktak, K. Aikawa, Y. Yusa, M. Hatano, K. Mikami, *Synlett* **2001**, 1443–1445; d) X. L. Mi, S. Z. Luo, J. Q. He, J. P. Cheng, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 4567–4570.

[14] Kaliumcarbonat und aktiviertes neutrales Aluminiumoxid fördern ebenfalls die Aza-Michael-Addition von Friedel-Crafts-Addukt **12a** in vergleichbarer Ausbeute und Diastereoselektivität, allerdings waren die Reaktionszeiten länger.

[15] Ein Beispiel einer 1,3-cis-selektiven intramolekularen Hetero-Michael-Addition zur Bildung eines fünfgliedrigen Rings: G. Mandville, C. Girard, R. Bloch, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 3665–3673.

[16] In CH_2Cl_2 verlief die Reaktion des Friedel-Crafts-Addukts **12a** mit Indol **8a** zur Bildung des Bisindols **11a** nur langsam (< 5% Umsatz nach 24 h). In Chlorbenzol reagierte das Friedel-Crafts-Addukt **12a** trotz seiner geringen Löslichkeit in diesem Lösungsmittel mit dem Indol **8a** zum Bisindol **11a**.

[17] Das racemische Friedel-Crafts-Addukt **12a** wurde in Abwesenheit von Indol mit *N*-Triflylphosphorimid **7f** 2 d gerüttelt. Nach Cyclisierung mit DBU wurde das Isoindolin **10a** in nahezu quantitativer Ausbeute als Racemat isoliert. Dies ist ein weiterer Hinweis darauf, dass die Steigerung des Enantiomerenverhältnisses das Ergebnis einer stereoablativen nucleophilen Substitutionsreaktion ist: In Abwesenheit eines Nucleophils tritt keine Steigerung auf.