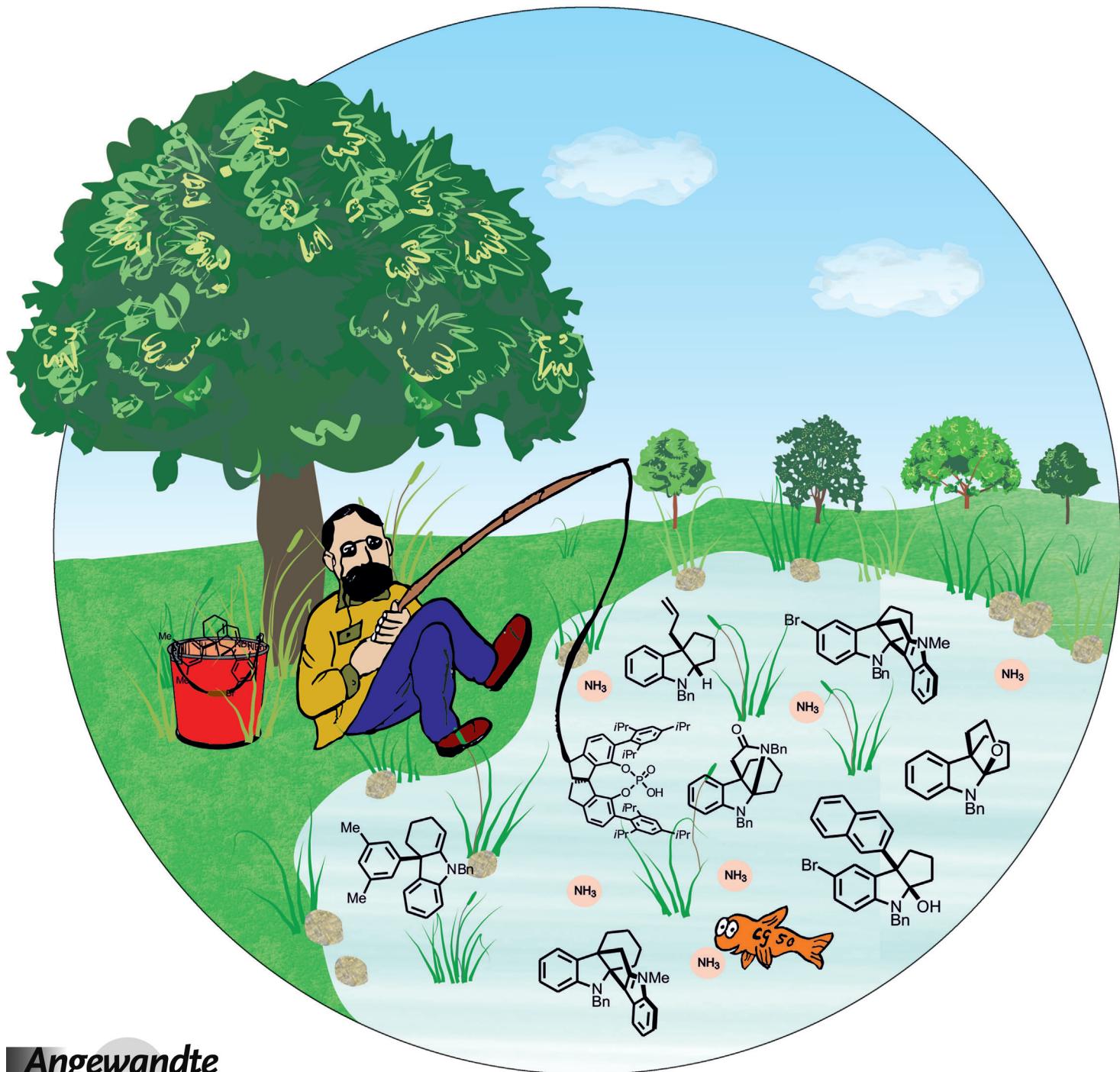


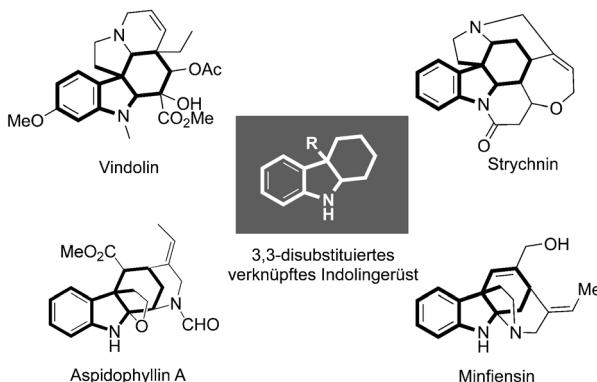
# **Vielseitiger Zugang zu chiralen Indolinen über katalytische asymmetrische Fischer-Indolisierung\*\***

*Alberto Martínez, Matthew J. Webber, Steffen Müller und Benjamin List\**

*Der Firma Bayer zum 150. Jubiläum gewidmet*



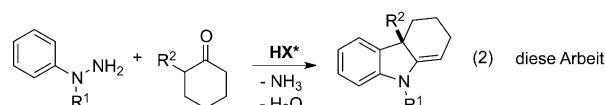
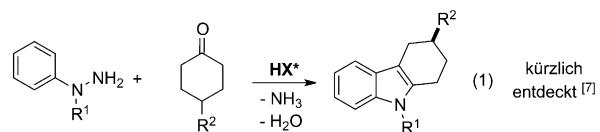
3,3-Disubstituierte verknüpfte Indoline sind privilegierte Substrukturen in einer Vielzahl von Naturstoffen, und ihre Synthese ist intensiv studiert worden (Schema 1).<sup>[1,2]</sup> Wäh-



**Schema 1.** Beispiele von Naturstoffen mit dem 3,3-disubstituierten verknüpften Indolingerüst.

rend einige enantioselektive Zugänge zu monosubstituierten Indolinen entwickelt worden sind,<sup>[3]</sup> ist die asymmetrische Synthese der anspruchsvollen 3,3-disubstituierten Indoline dahinter zurückgeblieben.<sup>[4]</sup> Ein Höhepunkt auf diesem Forschungsgebiet war die Arbeit von MacMillan et al., die eine Kaskade aus Diels-Alder-Reaktion und Michael-Addition verwendeten, um enantioselektive Vorstufen für eine Reihe von Indolalkaloid-Totalsynthesen zu generieren,<sup>[5]</sup> womit sie das Potenzial der Organokatalyse in der Naturstoffsynthese illustrierten.<sup>[6]</sup> Hier berichten wir über eine komplementäre Strategie zur Herstellung 3,3-disubstituierter verknüpfter Indoline auf Basis der Fischer-Indolisierung, in der die Bildung des Indolgerüsts selbst als Basis für die asymmetrische Induktion fungiert.

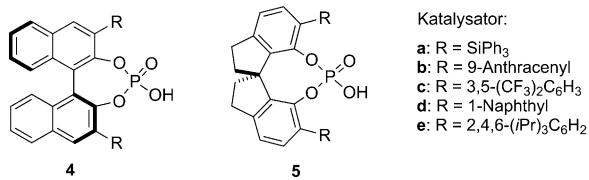
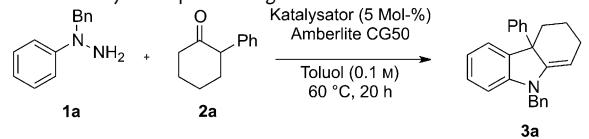
Kürzlich entwickelte unsere Gruppe eine organokatalytische Variante der Fischer-Indolisierung [Schema 2, Gl. (1)].<sup>[7]</sup> Wir nahmen an, dass diese ursprünglich zur Synthese von chiralen 3-substituierten Tetrahydrocarbazolen entwickelte Vorschrift weiterreichende Anwendungen in der organischen Synthese haben könnte, ebenso wie es die nicht-asymmetrische Version in ihrer langen Geschichte gehabt hat.<sup>[8]</sup> Beispielsweise erwarteten wir, dass nach der Kondensation eines  $\alpha$ -substituierten cyclischen Ketons mit einem Phenylhydrazin die durch eine chirale Brønsted-Säure katalysierte [3,3]-sigmatrope Umlagerung des höhersubstituierten Enhydrazins zu einem enantiomerenangereicherten verknüpften Indolin führen könnte [Schema 2, Gl. (2)].<sup>[9,10]</sup> Mit



**Schema 2.** Mögliche Bildung von enantiomerenangereicherten 3,3-disubstituierten verknüpften Indolinen.  $\text{HX}^*$  = chirale Brønsted-Säure.

diesem Plan begannen wir unsere Untersuchungen mit käuflichem *N*-Benzyl-*N*-phenylhydrazin (**1a**) und 2-Phenylcyclohexanon (**2a**). In Gegenwart einer Reihe von chiralen Phosphorsäuren und dem schwach sauren Ionenaustauscherharz Amberlite CG50 konnte das Indolin-Enamin **3a** in vielversprechenden Ausbeuten und Enantioselektivitäten erhalten werden (Tabelle 1).<sup>[11]</sup>

**Tabelle 1:** Katalysatoroptimierung.<sup>[a]</sup>



Nr.	Kat.	Ausb. [%] <sup>[b]</sup>	e.r. <sup>[c]</sup>
1	<b>4a</b>	81	60:40
2	<b>4c</b>	84	68:32
3	<b>4d</b>	81	71.5:28.5
4	<b>4e</b>	82	59:41
5	<b>5b</b>	99	87:13
6	<b>5c</b>	97	64:36
7	<b>5e</b>	99	93.5:6.5
8 <sup>[d]</sup>	<b>5e</b>	15	93.5:6.5

[a] Reaktionen wurden im 0.05-mmol-Maßstab mit 50 mg Amberlite CG50 durchgeführt. Bn = Benzyl. [b] Bestimmt durch  $^1\text{H}$ -NMR-Spektroskopie mit 1,3,5-Trimethoxybenzol als internem Standard. [c] Bestimmt durch HPLC-Analyse mit einer chiralen stationären Phase. [d] Ohne Amberlite CG50.

Sowohl BINOL-<sup>[12]</sup> als auch SPINOL-abgeleitete Phosphorsäuren<sup>[13]</sup> wurden eingesetzt, wobei die höchsten Ausbeuten mit den SPINOL-Katalysatoren erhalten wurden (Tabelle 1, Nr. 5–7). Des Weiteren zeigte sich, dass die sterisch gehinderte SPINOL-Phosphorsäure STRIP (**5e**), die zuvor von unserer Gruppe eingeführt worden war,<sup>[13b]</sup> ihr BINOL-Analogon TRIP (**4e**)<sup>[14]</sup> in Bezug auf die Enantioselektivität deutlich übertraf (vgl. Tabelle 1, Nr. 4 und 7). Daher wählten wir (*R*)-STRIP als Katalysator für unsere weiteren Untersuchungen.<sup>[15]</sup> Die Bedeutung des schwach

[\*] Dr. A. Martínez,<sup>[1]</sup> Dr. M. J. Webber,<sup>[1]</sup> Dr. S. Müller, Prof. Dr. B. List  
Max-Planck-Institut für Kohlenforschung  
Kaiser Wilhelm-Platz 1, 45470 Mülheim an der Ruhr (Deutschland)  
E-Mail: list@mpi-muelheim.mpg.de

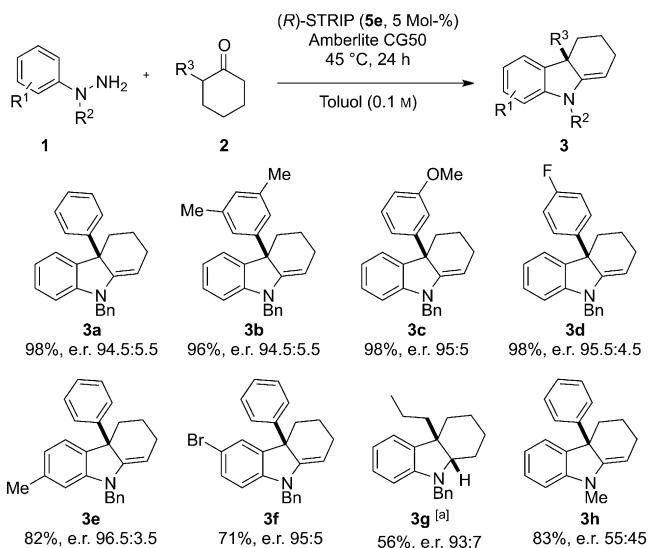
[†] Diese Autoren trugen in gleichem Maße bei.

[\*\*] Großzügige Unterstützung wurde von der Max-Planck-Gesellschaft gewährt. Wir danken unseren HPLC- und Kristallographie-Abteilungen für ihre Unterstützung.

✉ Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201301618> zu finden.

sauren CG50-Polymers wurde untermauert, indem die Reaktion in seiner Abwesenheit durchgeführt wurde (Tabelle 1, Nr. 8). Die so erhaltene schlechte Ausbeute (15%) lässt sich vermutlich durch die Anreicherung von Ammoniak erklären, das die Protonierung des Enhydrazin-Schlüsselintermediats verhindert und somit den Umsatz des Säurekatalysators unterbindet (e.r. 93.5:6.5 mit und ohne Polymer).<sup>[7]</sup>

Anschließend konzentrierten wir uns darauf, das Substratspektrum der Reaktion zu bestimmen (Schema 3). Indolin **3a** konnte in 24 Stunden bei 45 °C quantitativ und mit einem Enantiomerenverhältnis (e.r.) von 94.5:5.5 erhalten



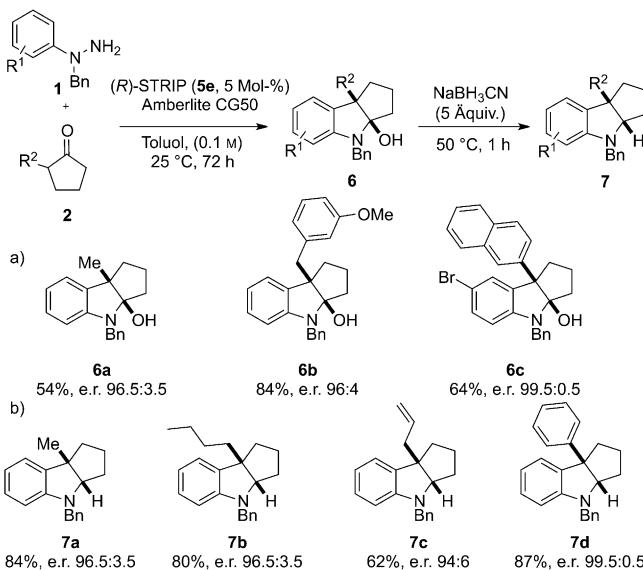
**Schema 3.** Substratspektrum für die Synthese von Indolinderivaten.  
[a] Nach In-situ-Reduktion des instabilen Enamins mit NaBH<sub>3</sub>CN.

werden.<sup>[16]</sup> Die Variation des Arylsubstituenten R<sup>3</sup> hatte wenig bis keine Auswirkung auf Ausbeute und e.r.-Wert (**3a-d**), im Unterschied zur Variation des Hydrazins: Zunächst führte der Einbau einer Methylgruppe in der 3-Position des Hydrazins zur Bildung eines einzigen Regioisomers **3e**, das mit verbesserter Enantioselektivität relativ zum unsubstituierten Analogon erhalten wurde. Ein Bromsubstituent wurde gut toleriert (**3f**, e.r. 95:5). 2-Alkylcyclohexanone stellten sich als weniger reaktiv heraus (die Reaktion wurde 36 h bei 50 °C durchgeführt). Ein Beispiel hierfür war die Isolierung des n-Propylindolinderivats **3g**, das nach In-situ-Reduktion des entsprechenden instabilen Enamins mit NaBH<sub>3</sub>CN in moderater Ausbeute als Diastereomerengemisch (d.r. 8.5:1) erhalten wurde. NOE-NMR-spektroskopische Studien (NOE = Kern-Overhauser-Effekt) zeigten, dass das Hauptdiastereomer die *cis*-verknüpfte Verbindung mit einem e.r.-Wert von 93:7 war.

Die Gegenwart einer Benzylgruppe am Stickstoffatom stellte sich als essenziell für die Enantioselektivität der Reaktion heraus. Dies zeigt sich bei der Synthese von **3h**, das eine N-Methylgruppe trägt und mit einem schlechten e.r.-Wert von 55:45 erhalten wurde. Alle Reaktionen verliefen regioselektiv, wobei die Umlagerung über die höher substituierte α-Position des Ketons verlief. Die möglichen 1-sub-

stituierten Tetrahydrocarbazole wurden in keinem Fall beobachtet.<sup>[9]</sup>

Ermutigt von diesen Befunden mit Cyclohexanonen wollten wir die Möglichkeiten mit 2-substituierten Cyclopentanonsubstraten ausloten (Schema 4). Diese Substrate



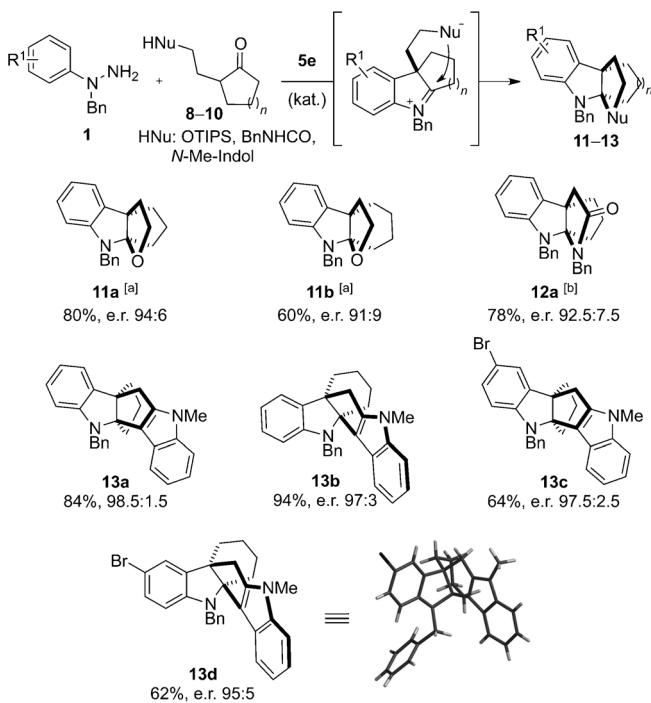
**Schema 4.** Synthese von a) 2-Hydroxyindolinen **6** und b) Indolinen **7** durch Indolisierung und anschließende In-situ-Reduktion mit NaBH<sub>3</sub>CN.

sind zuvor als anspruchsvoll bei der Fischer-Indolisierung hervorgehoben worden, da die Produkte offenbar unter den üblicherweise harschen Reaktionsbedingungen instabil sind.<sup>[17]</sup> Wir hofften, unter unseren milden Bedingungen präparativ nützliche Ausbeuten erzielen zu können. Interessanterweise konnten wir 2-Hydroxyindoline vom Typ **6** anstelle der entsprechenden Indolin-Enamine isolieren. Alkyl- und Benzylsubstituenten wurden gut toleriert (**6a,b**), und der Einbau eines Naphthylsubstituenten führte mit bemerkenswert hohem e.r.-Wert von 99.5:0.5 zum Indolinprodukt **6c**.

Die moderate Ausbeute, in der das methylsubstituierte Indolin **6a** erhalten wurde (54 %), geht auf dessen Instabilität gegenüber chromatographischen Trennmethoden zurück. Wir nahmen an, dass die Ausbeute dieses Prozesses erhöht werden könnte, wenn ein reduktiver Schritt in die Reaktionssequenz eingebaut würde. Tatsächlich führte die Zugabe von NaBH<sub>3</sub>CN zum Reaktionsgemisch, sobald die Indolisierung als vollständig angesehen wurde, zu einer verbesserten Ausbeute von 84 % des reduzierten Indolins **7a**. Die methylsubstituierten Produkte **6a** und **7a** wurden mit identischem e.r.-Wert von 96.5:3.5 erhalten. Auf ähnliche Weise konnten auch die reduzierten Indolinprodukte **7b,c** in guten Ausbeuten und mit hoher Enantioselektivität erhalten werden. Wiederum führte die Gegenwart eines Arylsubstituenten im Substrat zur Bildung des Indolinprodukts mit außergewöhnlicher Enantioselektivität (e.r. 99.5:0.5 für **7d** mit R<sup>2</sup> = Ph).

Nachdem wir gezeigt hatten, dass unser Katalysatorsystem zur Bildung von enantiomerenangereicherten 3,3-disub-

stituierten verknüpften Indolinen verwendet werden kann, wollten wir unsere Methode auf die Synthese von komplexeren Molekülen anwenden. Wir rechneten damit, dass der Reaktionsweg der Fischer-Indolisierung mithilfe eines geeigneten Ketonreaktanten durch den Angriff eines angebundenen Nucleophils am Iminiumion, das durch die Eliminierung von Ammoniak gebildet wird, unterbrochen werden könnte (Schema 5). Somit könnten polycyclische Gerüste, die



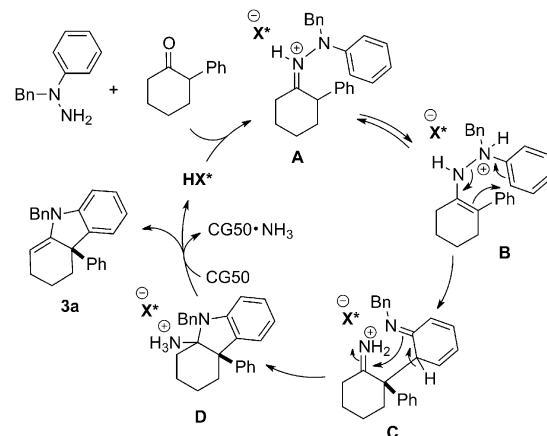
**Schema 5.** Katalytische asymmetrische unterbrochene Fischer-Indolisierung zu enantiomerenangereicherten (Hetero-)Propellananen.  
[a] TBAF-Zugabe. [b] 70 °C für 3 h nach der Indolisierung. Nu = Nucleophil, TIPS = Triisopropylsilyl.

in einer Reihe von Naturstoffen vorkommen, schnell zugänglich gemacht werden. Diese so genannte unterbrochene Fischer-Indolisierung ist viel untersucht worden, zuletzt von der Gruppe um Garg.<sup>[18,19]</sup> Ansätze, die diesen Prozess asymmetrisch gestalten, sind bisher jedoch auf ein einziges Beispiel beschränkt geblieben, bei dem ein Überschuss an chiraler Phosphorsäure zur Induktion einer moderaten Enantioselektivität verwendet wurde.<sup>[18b]</sup> Wir wollten die Leistungsfähigkeit unserer Fischer-Indolisierung nutzen, um eine katalytische asymmetrische Variante dieser Komplexitätserzeugenden Reaktion zu ermöglichen. Hierzu stellten wir eine Reihe von fünf- und sechsgliedrigen cyclischen Ketonen mit Sauerstoff-, Stickstoff- oder Kohlenstoffnucleophilen in geeigneten Positionen her, die wir anschließend unter unseren optimierten Bedingungen mit verschiedenen Phenylhydrazinen zur Reaktion brachten (Schema 5).

Ketone mit einem  $\gamma$ -Silylether in der Seitenkette reagierten glatt mit dem Hydrazin **1a** und ergaben nach In-situ-Umsetzung mit Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF) die entsprechenden [3.3.3]-Oxapropellan-Furoindoline **11a,b** in guten Ausbeuten und mit guten Enantioselektivitäten. Das Schützen der Hydroxygruppe mit einer Silylschutzgruppe ist

entscheidend zum Erzielen hoher Enantioselektivitäten.<sup>[20]</sup> Im Fall von amidhaltigen Ketonen musste die Temperatur nach Beendigung der Indolisierung erhöht werden, um den Ringschluss durch den nucleophilen Angriff des Amidstickstoffsatoms zu beschleunigen. Somit wurde Indolin **12a** in moderater Ausbeute und mit guter Enantioselektivität erhalten. Schließlich bauten wir für die Untersuchung von Ketonen mit einem Kohlenstoffnucleophil ein elektronenreiches N-Methylindol in ihre Seitenkette ein. Unseres Wissens gab es keine früheren Beispiele einer unterbrochenen Fischer-Indolisierung mit einem kohlenstoffbasierten Nucleophil. Die untersuchten Ketonsubstrate reagierten effizient mit den Hydrazinen **1a** und **1c** und ergaben die polycyclischen Indoline **13a-d** mit zwei benachbarten quartären Stereozentren in guten Ausbeuten und Enantioselektivitäten.<sup>[21]</sup> In beiden Fällen waren die Ausbeuten, die mit dem am Aren bromsubstituierten Hydrazin **1c** erhalten wurden, wegen langsamerer Reaktion geringer als jene mit dem unsubstituierten Hydrazin **1a**. Die Absolutkonfiguration des Indoloindolins **13d** konnte röntgenographisch zweifelsfrei bestimmt werden (siehe Hintergrundinformationen).

Schema 6 zeigt den vorgeschlagenen Katalysezyklus, der mit dem etablierten Mechanismus der Fischer-Indolisierung kompatibel ist.<sup>[22]</sup> Wir gehen davon aus, dass die chirale



**Schema 6.** Plausibler Katalysezyklus für die Bildung von **3a**.

Phosphorsäure **5e** ( $\text{HX}^*$  im Schema) zunächst die Bildung des protonierten Hydrazons **A** katalysiert, woraufhin die Tautomerisierung zum thermodynamisch bevorzugten kationischen Enhydrazinomeren **B** erfolgt. Der enantioselektivitätsbestimmende Schlüsselschritt wäre dann die irreversible [3,3]-sigmatrope Umlagerung des Intermediates **B** unter Kontrolle durch das chirale Phosphatgegenion, die das Ionenpaar **C** ergibt. Nach dem Ringschluss zum Aminal **D** wird durch Eliminierung von Ammoniak das Endprodukt **3a** gebildet. Der Ammoniak wird vom Kationentauscher Amberlite CG50 abgefangen, wodurch der Umsatz des Katalysatorsystems ermöglicht wird.

Wir möchten die potenzielle Leistungsfähigkeit der katalytischen asymmetrischen Fischer-Indolsynthese hervorheben, die in nur einem Schritt ausgehend von einfachen Ausgangsverbindungen den schnellen Zugang zu diversen Indolgerüsten eröffnet, die oft eine bemerkenswerte strukturelle

Komplexität aufweisen. Der Prozess ist so weit entwickelt worden, dass er nun einen vielversprechenden Weg zur asymmetrischen Synthese zahlreicher indolhaltiger Zielverbindungen unter milden Bedingungen ebnet. Entsprechende Forschungen werden derzeit in unserer Gruppe durchgeführt.

## Experimentelles

Repräsentative Vorschrift: Ein Reaktionsgefäß wurde mit (*R*)-STRIP (**5e**; 3.60 mg, 0.005 mmol), Amberlite CG50 (100 mg), 1-Benzyl-1-phenylhydrazin (**1a**; 19.8 mg, 0.100 mmol) und 2-Phenylcyclohexanon (**2a**; 17.4 mg, 0.100 mmol) gefüllt. Toluol (1.0 mL) wurde hinzugefügt, und das resultierende Gemisch wurde im verschlossenen Gefäß 24 h bei 45°C gerührt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde direkt säulenchromatographisch über SiO<sub>2</sub> (Hexane/EtOAc = 97:3) aufgereinigt. Das Produkt **3a** wurde als farbloser Feststoff erhalten (32.9 mg, 98 %, e.r. 94.5:4.5).

Eingegangen am 25. Februar 2013  
Online veröffentlicht am 29. April 2013

**Stichwörter:** Brønsted-Säurekatalyse · Fischer-Indolsynthese · Heterocyclen · Indolin · Organokatalyse

- [1] a) D. Zhang, H. Song, Y. Qin, *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44*, 447–457; b) E. Attoruzzo, O. Tagliafata-Scafati, *Modern Alkaloids: Structure, Isolation, Synthesis and Biology*, Wiley-VCH, Weinheim, **2008**; c) N. H. Greig, X.-F. Pei, T. T. Soncrant, D. K. Ingram, A. Brossi, *Med. Res. Rev.* **1995**, *15*, 3–31.
- [2] Totalsynthese von (–)-Vindolin: a) D. Kato, Y. Sasaki, D. L. Boger, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3685–3687; (–)-Strychnin: b) S. D. Knight, L. E. Overman, G. Paireau, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9293–9294; (±)-Aspidophyllin A: c) L. Zu, B. W. Boal, N. K. Garg, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 8877–8879; (+)-Minfiensin: d) A. B. Dounay, L. E. Overman, A. D. Wroblewski, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10186–10187; e) S. B. Jones, B. Simmons, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 13606–13607; (±)-Vincorin: f) M. Zhang, X. Huang, L. Shen, Y. Qin, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6013–6020.
- [3] Ausgewählte Beispiele: a) W. F. Bailey, M. J. Mealy, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6787–6788; b) G. S. Gil, U. M. Groth, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6789–6790; c) R. Kuwano, K. Kaneda, T. Ito, K. Sato, T. Kurokawa, Y. Ito, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2213–2215; d) R. Kuwano, M. Kashiwabara, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2653–2655; e) D.-S. Wang, Q.-A. Chen, W. Li, C.-B. Yu, Y.-G. Zhou, X. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 8909–8911; f) 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; g) M. Nakanishi, D. Katabayev, C. Besnard, E. P. Kündig, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 7576–7579; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7438–7441; h) T. Saget, S. J. Lemouzy, N. Cramer, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 2281–2285; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 2238–2242.
- [4] Neuere Beispiele: a) B. M. Trost, J. Quancard, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6314–6315; b) A. Pinto, Y. Jia, L. Neuville, J. Zhu, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 961–967; c) U. Groth, P. Köttgen, P. Langenbach, A. Lindenmaier, T. Schütz, M. Wiegand, *Synlett* **2008**, 1301–1304; d) J.-C. Hsieh, S. Ebata, Y. Nakao, T. Hiyama, *Synlett* **2010**, 1709–1711; e) Q. Cai, C. Zheng, J.-W. Zhang, S.-L. You, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 8824–8828; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8665–8669; f) Q.-F. Wu, C. Zheng, S.-L. You, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 1712–1715; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 1680–1683; g) Z. Zhang, J. C. Antilla, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 11948–11952; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 11778–11782; h) Q. Cai, S.-L. You, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3040–3043; i) Q. Cai, C. Liu, X.-W. Liang, S.-L. You, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4588–4590.
- [5] S. B. Jones, B. Simmons, A. Mastacchio, D. W. C. MacMillan, *Nature* **2011**, *475*, 183–188.
- [6] Beispiele von organokatalytischen Reaktionen zur Naturstoffsynthese: a) R. Marcia de Figueiredo, M. Christmann, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2575–2600; b) C. Grondal, M. Jeanty, D. Enders, *Nat. Chem.* **2010**, *2*, 167–178; c) M. Wasser, *Asymmetric Organocatalysis in Natural Product Syntheses*, Springer, Wien, **2012**; d) M. Christmann, *Science of Synthesis Asymmetric Organocatalysis 1, Lewis Base and Acid Catalysts*, Thieme, Stuttgart, **2012**, S. 439–454.
- [7] S. Müller, M. J. Webber, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 18534–18537.
- [8] Aufsätze zur Anwendung der Fischer-Indolsynthese: a) B. Robinson, *Chem. Rev.* **1963**, *63*, 373–401; b) B. Robinson, *Chem. Rev.* **1969**, *69*, 227–250; c) B. Robinson, *The Fischer Indole Synthesis*, Wiley-Interscience: New York, **1982**.
- [9] Studie zur Regioselektivität von Fischer-Indolisierungen von 2-substituierten Cyclohexanonen: K. H. Pausacker, *J. Chem. Soc.* **1950**, 621–624.
- [10] Aufsätze zur asymmetrischen Gegenanionen-vermittelten Katalyse: a) R. J. Phipps, G. L. Hamilton, F. D. Toste, *Nat. Chem.* **2012**, *4*, 603–614; b) M. Mahlau, B. List, *Isr. J. Chem.* **2012**, *52*, 630–638; c) J. Lacour, V. Hebbe-Viton, *Chem. Soc. Rev.* **2003**, *32*, 373–382; d) M. Mahlau, B. List, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 540–556; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 518–533.
- [11] Seltenes Beispiel einer verwandten racemischen Reaktion: B. Cox, B. Robinson, *J. Heterocycl. Chem.* **1988**, *25*, 271–272.
- [12] Aufsätze zur Katalyse mit chiralen Phosphorsäuren: a) M. Terada, *Synthesis* **2010**, 1929–1982; b) D. Kampen, C. M. Reisinger, B. List, *Top. Curr. Chem.* **2010**, *291*, 395–456; c) T. Akiyama, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5744–5758.
- [13] SPINOL-abgeleitete Phosphorsäuren wurden unabhängig von drei Forschungsgruppen eingeführt: a) F. Xu, D. Huang, C. Han, W. Shen, X. Lin, Y. Wang, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 8677–8680; b) I. Čorić, S. Müller, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 17370–17373; c) C.-H. Xing, Y.-X. Liao, J. Ng, Q.-S. Hu, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 4125–4131.
- [14] G. Adair, S. Mukherjee, B. List, *Aldrichimica Acta* **2008**, *41*, 31–39.
- [15] Reaktionsbedingungen wurden parallel mit 2-Butylcyclopentanon untersucht. Details siehe Hintergrundinformationen.
- [16] Bei 25°C konnte ein höherer e.r.-Wert auf Kosten einer langsamen Umwandlung erzielt werden (74 %, e.r. 95.5:4.5, 5 Tage).
- [17] a) N. P. Buu-Hoi, P. Jacquignon, T. B. Loc, *J. Chem. Soc.* **1958**, 738–740; b) A. H. Kelly, D. H. McLeod, J. Parrick, *Can. J. Chem.* **1965**, *43*, 296–301; c) J. Shimizu, S. Murakami, T. Oishi, Y. Ban, *Chem. Pharm. Bull.* **1971**, *19*, 2561–2566.
- [18] Neuere Untersuchungen zur unterbrochenen Fischer-Indolisierung unter Verwendung latenter Aldehyde in sauren Medien: a) B. W. Boal, A. W. Schammel, N. K. Garg, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3458–3461; b) A. W. Schammel, B. W. Boal, L. Zu, T. Mesgnaw, N. K. Garg, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 4687–4695.
- [19] Erste Beispiele für unterbrochene Fischer-Indolisierungen: a) S. Takano, M. Moriya, Y. Iwabuchi, K. Ogasawara, *Chem. Lett.* **1990**, 109–112; b) A. Z. Britten, W. G. Bardsley, C. M. Hill, *Tetrahedron* **1971**, *27*, 5631–5639; c) P. Rosenmund, E. Sadri, *Liebigs Ann. Chem.* **1979**, 927–943; d) P. Rosenmund, S. Geckidis, H. Brill, R. Kalbe, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 61–62.
- [20] 2-(2-Hydroxyethyl)cyclopentanon ergibt unter den optimalen Bedingungen eine niedrige Enantioselektivität (e.r. 62:38 bei 25°C).
- [21] Mit der N-H-Indol enthaltenden Ausgangsverbindung wurde eine niedrige Enantioselektivität erhalten (e.r. 82:18 bei 25°C).
- [22] Ursprünglicher Vorschlag dieses Mechanismus: G. M. Robinson, R. Robinson, *J. Chem. Soc. Trans.* **1924**, *125*, 827–840.