

## Indol-Prenylierung

Deutsche Ausgabe: DOI: 10.1002/ange.201509468  
 Internationale Ausgabe: DOI: 10.1002/anie.201509468

# Diastereodivergente inverse Prenylierung von Indol- und Tryptophan-Derivaten: Totalsynthese von Amauromin, Novoamauromin und epi-Amauromin\*\*

Jonas M. Müller und Christian B. W. Stark\*

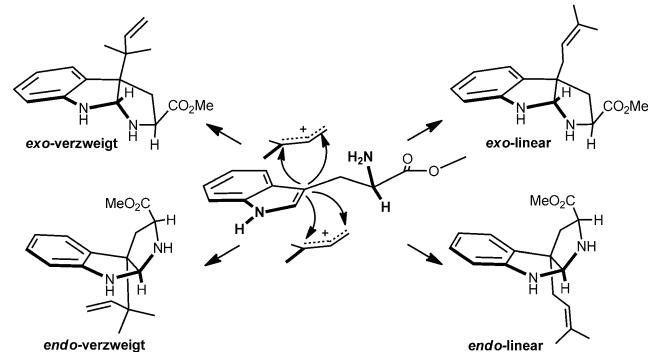
Professor H. Martin R. Hoffmann zum Geburtstag gewidmet

**Abstract:** Eine regio- und stereoselektive inverse Prenylierung von Indol- und Tryptophan-Derivaten wird präsentiert. Alle vier möglichen Stereoisomere sind durch diese Iridium-katalysierte Reaktion zugänglich. Die Stereoselektivität wird durch eine Kombination aus chiralem Phosphoramidit-Liganden mit einem achiralen Boran-Additiv gesteuert und kann abhängig von der Art des Borans vollständig umgekehrt werden. Es genügt somit nur ein Enantiomer des Liganden, um alle denkbaren Stereoisomere herzustellen. Das synthetische Potential der Methode wurde in einer kurzen Synthese von Amauromin und seinen zwei natürlichen Diastereomeren demonstriert.

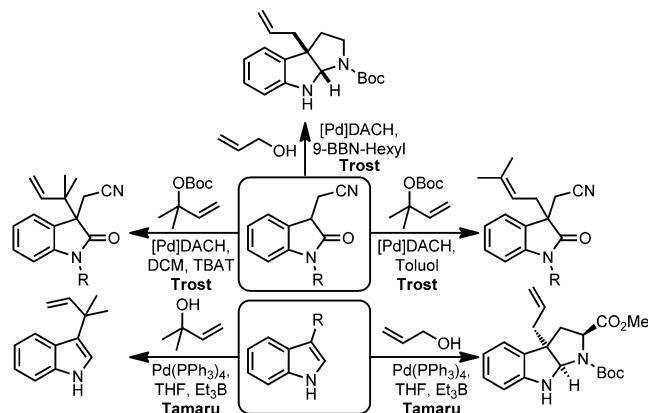
Invers prenylierte Hexahydropyrrolo[2,3]indol-Naturstoffe stellen eine große und strukturell vielfältige Untergruppe Tryptophan- und Tryptamin-basierter Alkaloide dar.<sup>[1,2]</sup> Das breite Spektrum an biologischen Aktivitäten<sup>[3]</sup> macht diese Metabolite zu interessanten Zielstrukturen für Totalsynthese-Programme und zu vielversprechenden Leitstrukturen für die medizinische und biologische Chemie.<sup>[3]</sup> Überdies ist die Rolle C3-prenylierter Tryptophane in der Biosynthese von C4-Dimethylallyltryptophan von aktuellem Interesse.<sup>[4]</sup>

Die präparativen Herausforderungen bei der C3-Prenylierung von Indol-Derivaten bestehen a) in der Kontrolle der Regioselektivität hinsichtlich des Elektrophils, mit der verzweigten Prenylgruppe und zwei direkt benachbarten quartären Kohlenstoff-Zentren<sup>[5]</sup> als bevorzugtem Isomer, und b) in der Kontrolle der relativen und absoluten Konfiguration. Die entsprechenden Reaktionspfade und damit verbundenen Selektivitätsaspekte, die ausgehend von L-Tryptophan als Substrat zu den vier möglichen isomeren Produkten führen, sind in Schema 1 (nur C3-Prenylierung) zusammengefasst.

Etablierte Syntheseansätze zu diesem Strukturmotiv verwenden häufig mehrstufige Reaktionssequenzen<sup>[6]</sup> oder nutzen die Quasiaromatizität des 2-Oxindolanions zur



**Schema 1.** Regio- und Stereoselektivität in der C3-Prenylierung von L-Tryptophan.



**Schema 2.** Auswahl katalytischer C3-selektiver Allylierungen und Prenylierungen von Indolen und 2-Oxindolen.

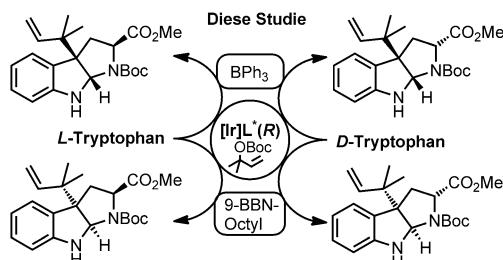
Prenylierung in der 3-Position aus (Schema 2).<sup>[7]</sup> Der letzte genannte Ansatz erfordert wiederum mehrere Folgeschritte zum Aufbau des Hexahydropyrrolo[2,3]indol-Kerns aus dem prenylierten Oxindol-Intermediat.

Eine biomimetische<sup>[4]</sup> direkte chemo-, regio- und stereoselektive Addition eines Prenyl-Elektrophils an den Indolkern würde den offensichtlich einfachsten Zugang zu dieser Naturstoffklasse darstellen. Dabei scheint eine fein abgestimmte Aktivierung sowohl des Elektrophils als auch des Nukleophils notwendig. Neuere Publikationen der Carreira-<sup>[8]</sup> und You-Gruppe<sup>[9]</sup> veranlassten uns nun, unsere eigenen Resultate (Schema 3) auf diesem Gebiet offenzulegen.

[\*] Dipl.-Chem. J. M. Müller, Prof. Dr. C. B. W. Stark  
 Fachbereich Chemie, Institut für Organische Chemie  
 Universität Hamburg  
 Martin-Luther-King Platz 6, 20146 Hamburg (Deutschland)  
 E-Mail: stark@chemie.uni-hamburg.de

[\*\*] Erste Experimente zu diesem Projekt wurden am Institut für Organische Chemie, Universität Leipzig durchgeführt.

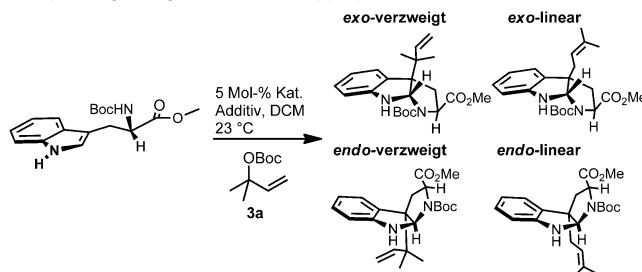
Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201509468> zu finden.



**Schema 3.** Diastereodivergente inverse Prenylierung von L- und D-Tryptophan.

Als Ausgangspunkt für unsere Untersuchungen wählten wir die unserer Kenntnis nach einzige katalytische inverse Prenylierung (mittels Pd-Katalyse) von Indolen, die zu Beginn dieses Projekts bekannt war.<sup>[10]</sup> Ein ausgiebiges Screening<sup>[11]</sup> der Reaktionsbedingungen unter Variation verschiedener Reaktionsparameter wie Basen und Lösungsmittel sowie Vorläufer des Dimethylallyl-Elektrophils (z.B. Acetate, Carbonate und Phosphate) führte lediglich zu den linearen statt der gewünschten verzweigten Produkten (exemplarisch Tabelle 1, Eintrag 1). Ein Wechsel des Palladium-Katalysatorvorläufers und der Liganden (z.B. DACH-Liganden **L1** und **L2**, Tabelle 1) ergab moderate Ausbeuten und Selektivitäten untrennbarer Regiosomere (verzweigt/linear 3:2–5:2; Tabelle 1, Einträge 2 und 3). Auch andere allylische Alkylierungen<sup>[12]</sup> (exemplarisch Tabelle 1, Eintrag 4) ergaben keine Verbesserung.<sup>[11]</sup> Es zeigte sich, dass die Verwendung von  $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$  zusammen mit Ligand **L3**,<sup>[13,14]</sup> DBU und Et<sub>3</sub>B ausschließlich das gewünschte verzweigte Isomer in geringen Ausbeuten und mit schlechter Diastereoselektivität von 3:2 lieferte (Tabelle 1, Eintrag 5). Der Einsatz anderer Phosphoramidit-Liganden wie etwa (*R*)-**L4**<sup>[15]</sup> in DCM resultierte in deutlich gesteigerten Ausbeuten von über 90%, jedoch immer noch mit einem nicht zufriedenstellenden Diastereomerenverhältnis (d.r.) von 1:1 (Tabelle 1, Eintrag 7). Eine weitere systematische Variation der Liganden und der Ligand/Metall-Stöchiometrie (Tabelle 1, Einträge 8 und 14) führte zu keiner weiteren Verbesserung. Auch war kein Einfluss der Art und Menge der Base auf die Diastereoselektivität zu beobachten. In Bezug auf den Umsatz erwiesen sich 20 Mol-% DBU als optimal. Schließlich stellten wir eine interessante und maßgebliche Rolle des Boran-Additivs fest (Tabelle 1, Einträge 9 und 10). Der Einsatz von 9-BBN-Octyl<sup>[16]</sup> liefert ausgehend von L-Tryptophan das *endo*-Isomer in guten Selektivitäten (*exo/endo* 1:9), wohingegen die Zugabe von Triphenylboran (Ph<sub>3</sub>B) das *exo*-Diastereomer (*exo/endo* >20:1) ergab. Beide Reaktionen verlaufen mit guter bis exzellenter, aber entgegengesetzter Selektivität und liefern die enantiomerenreinen Produkte *endo*-**2a** bzw. *exo*-**2a**. Der zunächst unbefriedigende Umsatz bei der Verwendung von Ph<sub>3</sub>B konnte durch die Verwendung von 10 Mol-% TBD und den Austausch von einem Äquivalent (*R*)-**L4** gegen den Carbenvorläufer 1-Benzyl-3-methylimidazoliumchlorid in Gegenwart von 5 Äquivalenten Carbonat **3a** deutlich verbessert werden (Tabelle 1, Eintrag 11).<sup>[11]</sup> Beim Wechsel zum spiegelbildlichen Liganden (*S*)-**L4** drehen sich die Verhältnisse um. Nun liefert das Trialkylboran (9-BBN-Octyl) *exo*-**2a**

**Tabelle 1:** Optimierung des Katalysators und Additivs in der inversen Prenylierung von geschütztem L-Tryptophan.

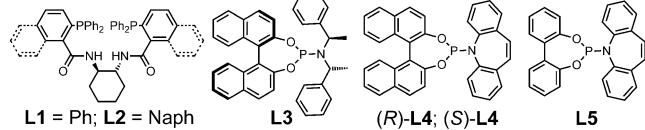


Nr.	Katalysator und Ligand	Additiv <sup>[a]</sup>	verzw./linear	exo/endo <sup>[g]</sup>	Ausb. [%]
1	$[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$	Et <sub>3</sub> B, DBU	< 1:20	1:1	87
2	$[\text{Pd}] \mathbf{L1}^{[b]}$	Et <sub>3</sub> B, DBU	3:2	n.b.	45
3	$[\text{Pd}] \mathbf{L2}^{[b]}$	Et <sub>3</sub> B, DBU	5:2	n.b.	32
4	$[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ , P(OPh) <sub>3</sub>	Et <sub>3</sub> B, LiHMDS	—	n.b.	—
5	$[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ , <b>L3</b> <sup>[c]</sup>	Et <sub>3</sub> B, DBU	> 20:1	3:2	37
6	$[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ , ( <i>R</i> )- <b>L4</b> <sup>[d]</sup>	Et <sub>3</sub> B	> 20:1	1:1	23
7	$[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ , ( <i>R</i> )- <b>L4</b>	Et <sub>3</sub> B, DBU	> 20:1	1:1	91
8	$[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ , ( <i>R</i> )- <b>L4</b> <sup>[c]</sup>	Et <sub>3</sub> B, DBU	> 20:1	n.b.	< 5
9	$[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ , ( <i>R</i> )- <b>L4</b> <sup>[d]</sup>	9-BBN-Octyl, DBU	> 20:1	1:9	94
10	$[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ , ( <i>R</i> )- <b>L4</b> <sup>[d]</sup>	Ph <sub>3</sub> B, DBU	> 20:1	> 20:1	34
11	$[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ , ( <i>R</i> )- <b>L4</b> <sup>[e]</sup>	Ph <sub>3</sub> B, TBD <sup>[f]</sup>	> 20:1	> 20:1	83
12	$[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ , ( <i>S</i> )- <b>L4</b> <sup>[d]</sup>	9-BBN-Octyl, DBU	> 20:1	7:1 <sup>[g]</sup>	n.b.
13	$[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ , ( <i>S</i> )- <b>L4</b> <sup>[e]</sup>	Ph <sub>3</sub> B, TBD <sup>[f]</sup>	> 20:1	< 1:20 <sup>[g]</sup>	n.b.
14	$[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ , <b>L5</b> <sup>[d]</sup>	Et <sub>3</sub> B, DBU	> 20:1	1:1	67

[a] Sofern nicht anders angegeben wurden 130 Mol-% Boran und 20 Mol-% Base verwendet. [b] 5 Mol-% Pd(Cp)Allyl, 5 Mol-% **L1** oder **L2**.

[c] 2.5 Mol-%  $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ , 5 Mol-% **L3**. [d] 2.5 Mol-%  $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ , 10 Mol-% **L4**. [e] 2.5 Mol-%  $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ , 5 Mol-% **L4**, 5 Mol-% 1-Benzyl-3-methylimidazoliumchlorid. [f] 10 Mol-% Base. [g] Bestimmt durch <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie der Rohgemische. DCM: Dichlormethan, LiHMDS: Lithiumhexamethyldisilazid, DBU: 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en, 9-BBN: 9-Borabicyclo[3.3.1]nonan, TBD: 1,5,7-Triazabicyclo[4.4.0]dec-5-en, COD: Cyclooctadienyl, n.b.: nicht bestimmt.

#### Liganden



(Tabelle 1, Eintrag 12) und das Triarylboran (Ph<sub>3</sub>B) *endo*-**2a** (Tabelle 1, Eintrag 13).

Ein gegebenes Enantiomer des Liganden (*R*)- oder (*S*)-**L4** reagiert folglich in einer diastereodivergenten Weise in Bezug auf das gewählte (achirale!) Boran, wie auch ein gegebenes Boran in diastereodivergenter Weise in Bezug auf den gewählten chiralen Liganden reagiert (Schema 3). Dies bedeutet: Auch wenn ein kleiner „matched-mismatched“-Effekt<sup>[17]</sup> zu beobachten ist (vgl. Tabelle 1, Einträge 9, 11, 12 und 13), wird die Indoleinheit für eine bestimmte Boran-Ligand-Kombination stets von derselben prochiralen Seite prenyliert, unabhängig davon, ob es sich um L- oder D-Tryptophan als Substrat handelt (Schema 3; zum Einsatz von D-Tryptophan als Edukt siehe Tabelle 2). Zur Synthese aller vier möglichen Stereoisomere bedarf es daher lediglich eines der beiden

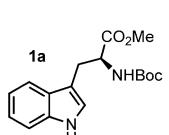
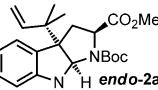
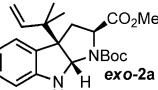
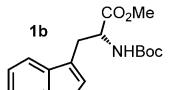
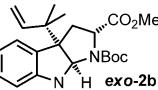
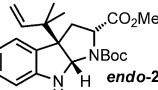
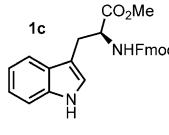
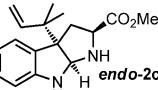
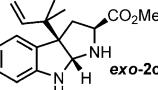
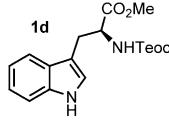
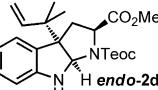
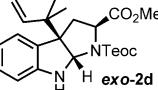
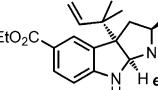
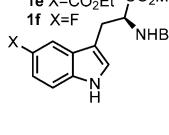
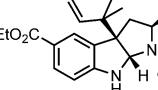
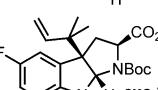
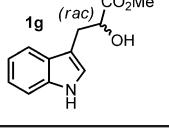
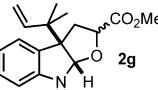
Enantiomere des chiralen Liganden (z.B. des (*R*)-Liganden in Schema 3).

Ermutigt durch diese Ergebnisse untersuchten wir als nächstes die Anwendungsbreite dieser beiden diastereodivergenten Protokolle (Tabelle 2). Unterschiedlich geschützte Tryptophane sowohl aus der L- als auch aus der D-Serie wurden glatt umgesetzt (Tabelle 2, Einträge 1–11). Unabhängig von den Schutzgruppen und weiteren funktionellen Gruppen im Tryptophan-Rückgrat wurde derselbe stereochemische „switch“ wie für das Modellsubstrat **1a** beobachtet, wenn von dem sperrigen Trialkyl- zum Triarylboran-Additiv gewechselt wurde. Selbst die Fmoc-Schutzgruppe erwies sich trotz 20 Mol-% DBU unter den Reaktionsbedingungen als stabil (Tabelle 2 Einträge 5 und 6; Produkte wurden vor der Isolierung entschützt). Als internes Nukleophil kann anstelle des geschützten Amins auch eine Hydroxygruppe fungieren, und so wird das *N,O*-Acetal **2g** erhalten (Tabelle 2, Eintrag 12). Mit Blick auf eine biomimetische<sup>[4]</sup> Anwendung stellen Tryptophan-basierte Dipeptide besonders interessante Substrate dar. Erfreulicherweise ging ein von L-Trp-L-Pro abgeleitetes Diketopiperazin<sup>[18]</sup> (**1h**) eine hoch regio- und stereoselektive Prenylierung-Cyclisierung ein und lieferte das gewünschte Hexahydropyrrolo[2,3]indol **2h** (Tabelle 2, Eintrag 13).

Andere *O*-Boc-geschützte Allylalkohole als Präelektrophile folgen demselben Reaktionspfad (Schema 4). So liefern die Carbonate **3b** und **3c** die allylierten Produkte in sehr guten Ausbeuten (Schema 4). Wiederum ist die Regioselektivität hinsichtlich des C-Elektrophils hoch, mit dem verzweigten Isomer als Hauptprodukt. Im Falle des sekundären Elektrophil-Vorläufers **3c** wurde eine geringe Stereoselektivität (3:2) hinsichtlich des allylischen Stereozentrums beobachtet.

Abschließend untersuchten wir die Anwendbarkeit der Methode in der stereoselektiven Naturstoffsynthese. Als Zielstruktur wählten wir Amauromin<sup>[19a]</sup> sowie seine beiden natürlichen Diastereomere *epi*-Amauromin<sup>[19b]</sup> und Novoamauromin<sup>[19c]</sup> (Schema 5).<sup>[20]</sup> Zur Realisierung einer kurzen und eleganten Synthese wählten wir eine Homo- bzw. Hetero-Dimerisierungsstrategie der diastereo- und enantiomerenreinen Bausteine *endo*-**2c** bzw. *exo*-**2c** (siehe Tabelle 2 und Schema 5). Ausgehend von *exo*-**2c** liefert die Hydrolyse des Methylesters (CsOH) gefolgt von einer doppelten Amidknüpfung (Überschuss HBTU) den dimeren *C<sub>2</sub>*-symmetrischen Naturstoff Amauromin (**7**, Schema 5). In analoger Weise wurde Novoamauromin (**8**) ausgehend von *endo*-**2c** hergestellt. Beide Produkte konnten in dieser vierstufigen Synthese in guten Gesamtausbeuten isoliert werden. Im weiteren Verlauf folgte die zunächst als aufwändiger eingeschätzte Synthese des unsymmetrischen Naturstoffs *epi*-Amauromin (**9**). Überraschenderweise führte die Anwendung derselben Dimeri-

**Tabelle 2:** Anwendungsbreite der Iridium-katalysierten inversen Prenylierung.

Nr.	Substrat	Bed.	Produkt	Ausb. [%]	exo/ endo <sup>[a]</sup>
1		A		95	1:9
2		B		72	20:1
3		A		nicht isol.	7:1 <sup>[b]</sup>
4		B		nicht isol.	1:20 <sup>[b]</sup>
5		A		87	1:9 <sup>[c]</sup>
6		B		77	20:1 <sup>[c]</sup>
7		A		91	1:9
8		B		81	20:1
9		A		69	1:9
10		B		57	9:1
11		B		83	20:1
12		C		91	2:3 <sup>[d]</sup>

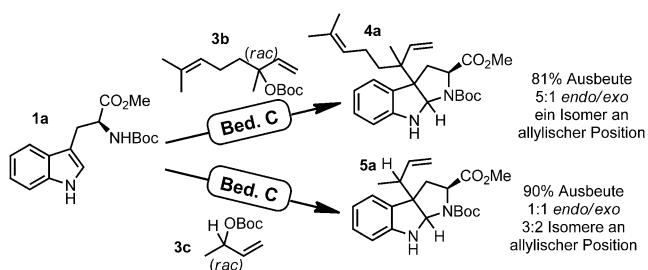
sierungsbedingungen auf eine 1:1-Mischung der Diastereomere *exo*-**2c** und *endo*-**2c** zur selektiven Bildung von *epi*-Amauromin (**9**). Lediglich Spuren der beiden anderen möglichen Isomere (**7**) und (**8**) konnten detektiert werden. Die 1,3-syn-orientierte Prenylgruppe schirmt das Carboxylat in

Tabelle 2: (Fortsetzung)

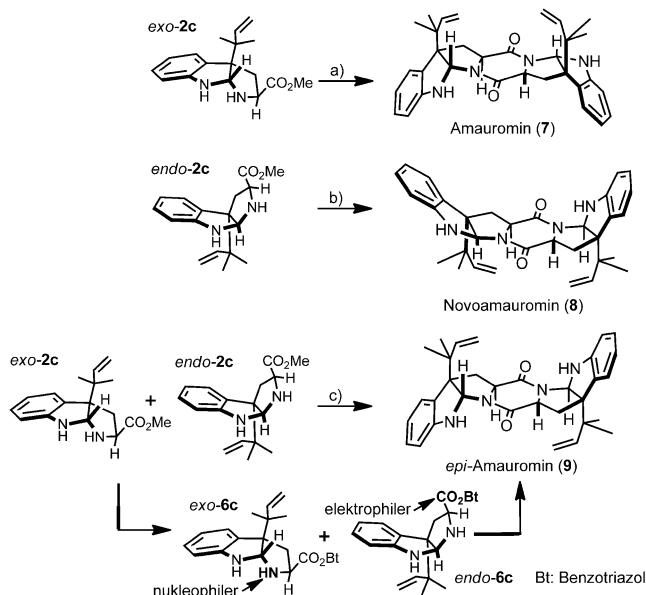
Nr.	Substrat	Bed.	Produkt	Ausb. [%]	exo/ endo <sup>[a]</sup>
13		C		41	20:1 <sup>[e]</sup>

[a] Bestimmt durch  $^1\text{H}$ -NMR-Spektroskopie der isolierten Diastereomerengemische. [b] Bestimmt durch  $^1\text{H}$ -NMR-Spektroskopie der Rohgemische. [c] Produkt isoliert nach Fmoc-Entschützung durch Zugabe von 20 Äquiv. Piperidin.

[d] 2.5 Äquiv. Et<sub>3</sub>B wurden eingesetzt. [e] 5 Mol-%, [Ir(COD)Cl]<sub>2</sub>, 10 Mol-% (R)-L4 und 10 Mol-% 1-Benzyl-3-methylimidazoliumchlorid wurden verwendet. Reagenzien und Bedingungen: **A** 2.5 Mol-% [Ir(COD)Cl]<sub>2</sub>, 10 Mol-% (R)-L4, 130 Mol-% 9-BBN-Octyl, 20 Mol-% DBU, 300 Mol-% Prenyl-OBoc, 0.25 M in DCM, 23 °C; **B** 2.5 Mol-% [Ir(COD)Cl]<sub>2</sub>, 5 Mol-% (R)-L4, 5 Mol-% 1-Benzyl-3-methylimidazoliumchlorid, 130 Mol-% Ph<sub>3</sub>B, 10 Mol-% TBD, 500 Mol-% Prenyl-OBoc, 0.25 M in DCM, 23 °C; **C** 2.5 Mol-% [Ir(COD)Cl]<sub>2</sub>, 10 Mol-% (R)-L4, 130 Mol-% Et<sub>3</sub>B (1 M in Hexan) 20 Mol-% DBU, 300 Mol-% Prenyl-OBoc, 0.25 M in DCM, 23 °C.



Schema 4. Iridium-katalysierte Tryptophan-Alkylierung unter Verwendung verschiedener O-Boc-geschützter Präelektrophile.



Schema 5. Totalsynthese von Amauromin, Novoamauromin und *epi*-Amauromin unter Einsatz der invers prenylierten Tryptophan-Bausteine. Reagenzien und Bedingungen: a) 3 Äquiv. CsOH·H<sub>2</sub>O, THF/MeOH 4:1, RT, dann 3 Äquiv. HBTU, 0 °C–RT, 35%; b) 3 Äquiv. CsOH·H<sub>2</sub>O, THF/MeOH 4:1, RT, dann 3 Äquiv. HBTU, 0 °C, 57%; c) 1.0 Äquiv. exo-6c, 1.0 Äquiv. endo-6c, 4 Äquiv. CsOH·H<sub>2</sub>O, THF/MeOH 4:1, RT, dann 3 Äquiv. HBTU, RT, 47%.

*exo-6c* im Vergleich zu *endo-6c* sterisch ab. Der Pyrrolidin-Stickstoff dagegen ist in *endo-6c* im Gegensatz zu demjenigen in *exo-6c* durch eine n<sub>N</sub>→σ<sub>C-N</sub>\*-Interaktion deaktiviert. Folglich ist das sekundäre Amin (des Aminals) in Diastereomer *exo-6c* nukleophil. Dieses stereoelektronische Modell liefert eine mögliche Erklärung, warum es vorzugsweise zu einer Heterodimerisierung zwischen dem Amin aus *exo-6c* und der Carbonylfunktion von *endo-6c* kommt (Schema 5). Der Naturstoff bildet sich anschließend durch eine intramolekulare Kondensation zum Diketopiperazin.<sup>[18]</sup>

Zusammenfassend haben wir eine regio- und stereoselektive inverse Prenylierung von Indol-Derivaten entwickelt. Unter vollständiger Regiokontrolle werden Ausbeuten von bis zu 95 % und Diastereoselektivitäten von bis zu >20:1 erzielt. Der Iridium-Katalysator stellt die Bildung des verzweigten Isomers mit den zwei direkt benachbarten quartären Zentren sicher. Die Stereoselektivität der Reaktion wird durch die Kombination aus chiralem Phosphoramidit-Liganden und einem achiralen Boran-Additiv gesteuert und kann überraschenderweise abhängig von der Art des Borans vollständig umgekehrt werden. Damit liegt ein hoch diastereodivergentes Protokoll vor, das unabhängig von der absoluten Konfiguration der Ausgangsverbindung sowohl das *endo*- als auch das *exo*-Isomer zugänglich macht. Zur selektiven Synthese aller vier möglichen Isomere (ausgehend von L- und D-Tryptophan) wird lediglich ein Enantiomer des chiralen Liganden benötigt! Abschließend wurde das synthetische Potential der Methode in kurzen Totalsynthesen von Amauromin und dessen zwei natürlichen Diastereomeren Novoamauromin und *epi*-Amauromin demonstriert. Unsere aktuellen Arbeiten konzentrieren sich auf weitere Anwendungen der Methode und Untersuchungen zum mechanistischen Verständnis und insbesondere der Rolle des Boran-Additivs.

### Danksagung

Wir danken dem Fonds der Chemischen Industrie (FCI) für die großzügige finanzielle Unterstützung dieses Forschungsprojekts sowie Kirsten Geisler für ihre präparative Unterstützung.

**Stichwörter:** Alkaloide · Diastereodivergente Reaktionen · Iridium · Prenylierung · Totalsynthese

**Zitierweise:** Angew. Chem. Int. Ed. 2016, 55, 4798–4802  
Angew. Chem. 2016, 128, 4877–4881

[1] Übersichtsartikel zu Hexahydropyrroloindol-Alkaloiden:

- a) R. M. Williams, E. M. Stocking, J. F. Sanz-Cervera, *Top. Curr. Chem.* 2000, 209, 97–174;
- b) D. Crich, A. Banerjee, *Acc. Chem. Res.* 2007, 40, 151–161;
- c) M. A. Schmidt, M. Movassagh, *Synthet* 2008, 313–324;
- d) S.-M. Li, *Nat. Prod. Rep.* 2010, 27, 57–78;
- e) T. Lindel, N. Marsch, S. K. Adla, *Top. Curr. Chem.* 2011, 309, 67–129.

- [2] Der Terminus „inverse Prenylierung“ wird hier für die 1,1-Dimethylallyl-substituierten Indolsysteme, die zwei direkt benachbarte quartäre Zentren aufweisen, verwendet. In Analogie zu verwandten Allylierungsprozessen werden die weniger gehinderten 3-Methylallyl-substituierten Verbindungen vereinfacht als „linear“ bezeichnet, auch wenn sie weiter entfernt tatsächlich eine Verzweigung aufweisen.
- [3] a) M. F. Elsebai, V. Rempel, G. Schnakenburg, S. Kehraus, C. E. Müller, G. M. König, *ACS Med. Chem. Lett.* **2011**, 2, 866–869; b) U. Anthoni, C. Christophersen, P. H. Nielsen, *Alkaloids Chem. Biol. Perspect.* **1999**, 13, 163–236; siehe auch Lit. [1], [18] und [19].
- [4] Zur Biosynthese von Hexahydropyrroloindol-Alkaloiden und enzymatischen Prenylierung, siehe: a) U. Metzger, C. Schall, G. Zocher, I. Unsöld, E. Stec, S.-M. Li, L. Heide, T. Stehle, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2009**, 106, 14309–14314; b) X. Yu, G. Zocher, X. Xie, M. Liebold, S. Schütz, T. Stehle, S.-M. Li, *Chem. Biol.* **2013**, 20, 1492–1501; c) E. Wenkert, H. Sliwa, *Bioorg. Chem.* **1977**, 6, 443–452; d) D. D. Schwarzer, P. J. Gritsch, T. Gaich, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 11514–11516; *Angew. Chem.* **2012**, 124, 11682–11684.
- [5] Übersichtsartikel zum enantioselektiven Aufbau quartärer Zentren: a) J. Christoffers, A. Mann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 4591–4597; *Angew. Chem.* **2001**, 113, 4725–4732; b) B. M. Trost, C. Jiang, *Synthesis* **2006**, 369–396; c) A. Y. Hong, B. M. Stoltz, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 2013, 2745–2759.
- [6] a) K. M. Depew, S. P. Marsden, D. Zatorska, A. Zatorski, W. G. Bornmann, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 11953–11963; b) N. Shangguan, W. J. Hehre, W. S. Ohlinger, M. P. Beavers, M. M. Joullié, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 6281–6287; c) V. A. Ignatenko, N. Deligonul, R. Viswanathan, *Org. Lett.* **2010**, 12, 3594–3597; d) T. Ideguchi, T. Yamada, T. Shirahata, T. Hirose, A. Sugawara, Y. Kobayashi, S. Omura, T. Sunazuka, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 12568–12571; bezüglich weiterer Quellen siehe auch Lit. [20].
- [7] B. M. Trost, S. Malhotra, W. H. Chan, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 7328–7331.
- [8] J. Ruchti, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 16756–16759.
- [9] X. Zhang, W.-B. Liu, H.-F. Tua, S.-L. You, *Chem. Sci.* **2015**, 6, 4525–4529.
- [10] a) M. Kimura, M. Futamata, R. Mukai, Y. Tamaru, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 4592–4593; b) I. Usui, S. Schmidt, M. Keller, B. Breit, *Org. Lett.* **2008**, 10, 1207–1210; c) B. Sundararaju, M. Achard, B. Demerseman, L. Toupet, G. V. M. Sharma, C. Bruneau, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 2782–2785; *Angew. Chem.* **2010**, 122, 2842–2845.
- [11] Details zu diesen Untersuchungen werden in einem vollständigen Bericht veröffentlicht.
- [12] Zur allylischen Alkylierung mittels Molybdän: a) B. M. Trost, Y. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 4590–4591; b) B. M. Trost, K. Dogra, *Org. Lett.* **2007**, 9, 861–863; Rhodium: c) P. A. Evans, J. D. Nelson, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 1725–1728; d) P. A. Evans, D. K. Leahy, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 8974–8975; e) T. Hayashi, A. Okada, T. Suzuka, M. Kawatsura, *Org. Lett.* **2003**, 5, 1713–1715; Palladium und andere: f) B. M. Trost, D. L. Van Vranken, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 395–422; g) B. M. Trost, M. L. Crawley, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 2921–2944; h) C.-X. Zhuo, C. Zheng, S.-L. You, *Acc. Chem. Res.* **2014**, 47, 2558–2573; i) G. Helmchen, A. Dahnz, P. Dübon, M. Schelwies, R. Weihofen, *Chem. Commun.* **2007**, 675–691.
- [13] Übersichtsartikel zu Phosphoramidit-Liganden in der asymmetrischen Katalyse: a) J. F. Teichert, B. L. Feringa, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 2486–2528; *Angew. Chem.* **2010**, 122, 2538–2582; b) B. L. Feringa, *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 346–353; c) K. Tissot-Croset, D. Polet, A. Alexakis, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 2426–2428; *Angew. Chem.* **2004**, 116, 2480–2482.
- [14] G. Lipowsky, N. Miller, G. Helmchen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 4595–4597; *Angew. Chem.* **2004**, 116, 4695–4698.
- [15] M. Roggen, E. M. Carreira, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 5568–5571; *Angew. Chem.* **2011**, 123, 5683–5686.
- [16] a) B. M. Trost, J. Quancard, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 6314–6315; s. a. Referenz 8.
- [17] S. Masamune, W. Choy, J. S. Petersen, L. R. Sita, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, 24, 1–30; *Angew. Chem.* **1985**, 97, 1–31.
- [18] A. D. Borthwick, *Chem. Rev.* **2012**, 112, 3641–3716.
- [19] Zur Isolierung und vorläufigen biologischen Evaluierung von Amauromin-Naturstoffen: a) S. Takase, M. Iwami, T. Ando, M. Okamoto, K. Yoshida, H. Horai, M. Kohsaka II, H. Aoki, H. Imanaka, *J. Antibiot.* **1984**, 37, 1320–1323; b) F. S. de Guzman, J. B. Gloer, D. T. Wicklow, P. F. Dowd, *J. Nat. Prod.* **1992**, 55, 931–939; c) K. Ishikawa, T. Hosoe, T. Itabashi, D. Wakana, K. Takizawa, T. Yaguchi, K. Kawai, *Chem. Pharm. Bull.* **2010**, 58, 717–719.
- [20] Zu ausgewählten synthetischen Ansätzen und Totalsynthesen von Hexahydropyrroloindol-Naturstoffen mit einer inversen Prenylierung an C3, siehe: a) S. Takase, Y. Itho, I. Uchida, H. Tanaka, H. Aoki, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 847–850; b) B. Bhat, D. M. Harrison, *Tetrahedron* **1993**, 49, 10655–10662; c) S. P. Marsden, K. M. Depew, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 11143–11144; d) T. Kawasaki, R. Terashima, K. Sakaguchi, H. Sekiguchi, M. Sakamoto, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 7525–7528; e) K. M. Depew, S. P. Marsden, D. Zatorska, A. Zatorski, W. G. Bornmann, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 11953–11963; f) M. S. Morales-Ríos, O. R. Suárez-Castillo, J. J. Trujillo-Serrato, P. Joseph-Nathan, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 1186–1192; g) J. R. Fuchs, R. L. Funk, *Org. Lett.* **2005**, 7, 677–680; h) T. Sunazuka, T. Shirahata, S. Tsuchiya, T. Hirose, R. Mori, Y. Harigaya, I. Kuwajima, S. Ömura, *Org. Lett.* **2005**, 7, 941–943; i) N. Shangguan, W. J. Hehre, W. S. Ohlinger, M. P. Beavers, M. M. Joullié, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 6281–6287; j) Y. Wang, C. Kong, Y. Du, H. Song, D. Zhang, Y. Qin, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 2793–2797; siehe auch Lit. [7–9].

Eingegangen am 9. Oktober 2015

Online veröffentlicht am 11. März 2016