

Pyrrole

Deutsche Ausgabe: DOI: 10.1002/ange.201602932
Internationale Ausgabe: DOI: 10.1002/anie.201602932

Organokatalytische Synthese von enantiomerenreinen 2H- und 3H-Pyrrolen: Inhibitoren des Hedgehog-Signalwegs

Lisa Kötzner, Markus Leutzsch, Sonja Sievers, Sumersing Patil, Herbert Waldmann, Yiyang Zheng, Walter Thiel und Benjamin List*

Abstract: Es wird über die organokatalytische divergente Synthese von enantiomerenreinen 2H- und 3H-Pyrrolen, unter Verwendung einer Fischer-Indolisierung und einer [1,5]-Alkyl-Verschiebung, berichtet. Katalysiert durch die chirale Phosphorsäure STRIP konnten die entsprechenden Produkte in guten bis exzellenten Ausbeuten sowie Enantioselektivitäten erhalten werden. Bemerkenswerterweise zeigten biologische Untersuchungen, dass eines der neuartigen 2H-Pyrrole ein potenter aber nicht toxischer Inhibitor des Hedgehog-Signalwegs ist und an das Smoothened-Protein bindet.

2H- und **3H-Pyrrole** sind Kernstrukturen zahlreicher biologisch aktiver Verbindungen, Naturstoffe und Pharmakophore.^[1] Beispielsweise sind sowohl **2H-** als auch **3H-Pyrrole** Teil des Precorin-6B, einer makrocyclischen Vorstufe des Vitamin B₁₂, während **2H-Pyrrole** zusätzlich in Alkaloiden wie Calyciphyllin G oder Chamobtusin A zu finden sind (Abbildung 1).^[1h-k] Während **1H-Pyrrole** bereits intensiv erforscht wurden, sind biologische Untersuchungen der entsprechenden **2H-** und **3H-Pyrrole** noch immer eingeschränkt. Ein Grund hierfür könnte der begrenzte synthetische Zugang zu nichtaromatischen **2H-** und **3H-Pyrrolen** darstellen, insbesondere als enantioselektive Variante. Tatsächlich gibt es nur wenige katalytische asymmetrische Methoden, und diese basieren hauptsächlich auf Übergangsmetalkatalysierten Reaktionen.^[2] Ein Beispiel hierfür ist die von der You-Gruppe entwickelte Palladium-katalysierte asymmetrische Dearomatisierung von **1H-Pyrrolen** zu den entsprechenden enantiomerenreinen **2H-Pyrrolen**.^[2b,d] Im Jahr 2015 berichteten Zhao et al. über die erste enantioselektive Synthese von **3H-Pyrrolen**, unter Verwendung einer Silber-katalysierten [3+2]-Cyclisierung von Allenen und aktivierten Isocyaniden.^[2c]

Inspiziert von unserer katalytischen asymmetrischen dearomatisierenden Synthese von 1,4-Diketonen **3a** durch eine unterbrochene Fischer-Indolisierung^[3] wollten wir nun un-

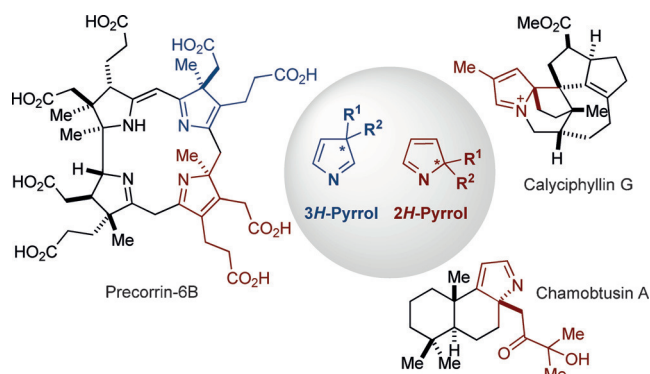
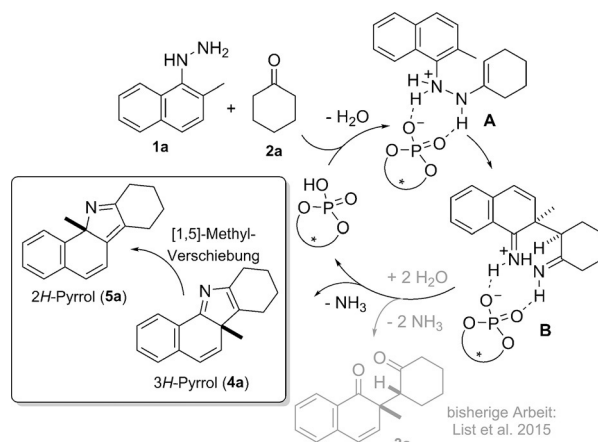


Abbildung 1. Naturstoffe mit 2H- und 3H-Pyrrol-Einheiten.

tersuchen, ob die konzipierte Reaktivität auch für die asymmetrische Synthese der entsprechenden Pyrrole angewendet werden kann. Tatsächlich ist die Zugabe von Wasser in unserer zuvor entwickelten Reaktion von Hydrazin **1a** und Cyclohexanon (**2a**) über das entsprechende Enhydrazin **A** notwendig, um eine effiziente Hydrolyse des Diimin-Intermediates **B**, welches nach dem enantioselektivitätsbestimmenden Schritt gebildet wird, zu gewährleisten (Schema 1).^[3,4] Wir vermuteten, dass die Abwesenheit von Wasser in der Reaktion diese Hydrolyse verhindern und stattdessen Zugang zu den entsprechenden enantiomerenreinen **3H-Pyrrolen 4** geben sollte, welche neuartige Strukturmotive darstellen, die in gewisser Weise an Aza-Steroide erinnern.^[5] Des Weiteren können **3H-Pyrrole** mittels einer suprafacialen [1,5]-sigmatropen Alkyl-Verschiebung^[6] in die



Schema 1. Entwicklung eines neuen Zugangs zu enantiomerenreinen Pyrrolen.

[*] L. Kötzner, Dr. M. Leutzsch, Dr. Y. Zheng, Prof. Dr. W. Thiel, 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

Dr. S. Sievers
Max-Planck-Institut für Molekulare Physiologie
Compound Management and Screening Center (COMAS)
Otto-Hahn-Straße 11, 44227 Dortmund (Deutschland)
S. Patil, Prof. Dr. H. Waldmann
Max-Planck-Institut für Molekulare Physiologie
Otto-Hahn-Straße 11, 44227 Dortmund (Deutschland)

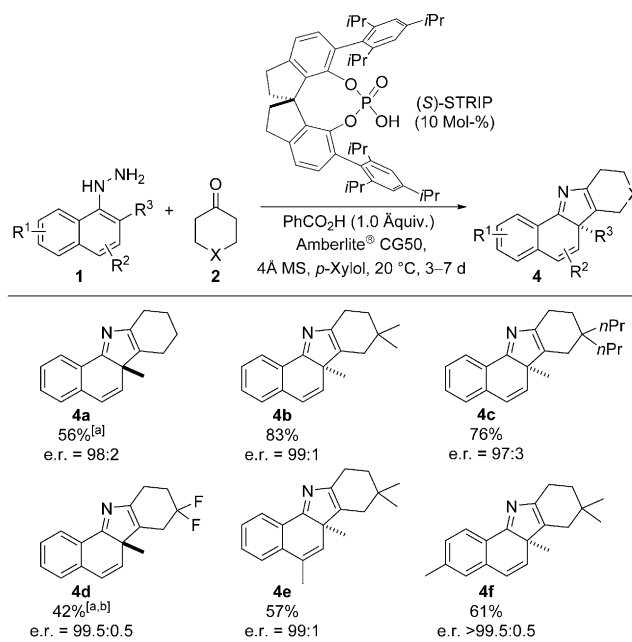
Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind unter:
<http://dx.doi.org/10.1002/ange.201602932> zu finden.

entsprechenden 2*H*-Pyrrole umgewandelt werden, was den Zugang zu beiden Verbindungsklassen gleichzeitig ermöglicht. Das interessante und neuartige Strukturmotiv und potentielle Bioaktivitäten dieser enantiomerenreinen 2*H*- und 3*H*-Pyrrole ermutigten uns zu dieser Untersuchung. Hier berichten wir über die erfolgreiche Umsetzung dieses Konzepts in einer divergenten Brønsted-Säure-katalysierten asymmetrischen Synthese von 2*H*- und 3*H*-Pyrrolen^[7] unter Verwendung einer dearomatisierenden Fischer-Indolisierung und einer In-situ-[1,5]-Alkyl-Verschiebung.

Wir begannen unsere Untersuchungen mit Hydrazin **1a** und Cyclohexanon (**2a**) als Modellsubstrate und versuchten zunächst, Bedingungen für die selektive Bildung von 3*H*-Pyrrol **4a** zu finden (siehe die Hintergrundinformationen).^[8] Tatsächlich konnte die Entstehung des 1,4-Diketons **3a** erfolgreich verhindert werden, indem die Reaktion unter komplett wasserfreien Bedingungen und Zugabe von 4 Å Molsieb durchgeführt wurde. Die SPINOL-abgeleitete Phosphorsäure STRIP (**6a**) lieferte die besten Ausbeuten und Enantioselektivitäten.^[9] Wie zuvor in unserer Arbeit über die katalytische asymmetrische Fischer-Indolisierung gezeigt wurde, ist der Zusatz von Amberlite® CG50 essentiell, um den freigesetzten Ammoniak zu entfernen und den Katalysator zu regenerieren.^[3,4] Auch die Zugabe von Benzoesäure hatte einen günstigen Effekt auf die Reaktivität, ohne dabei die Enantioselektivität zu beeinträchtigen.^[3,10] Die Temperatursenkung auf 20 °C verbesserte sowohl die Ausbeute als auch die Enantioselektivität. Nach Erhöhung der Katalysatormenge auf 10 Mol-% und Wechsel des Lösungsmittels zu *p*-Xylol (0.1M) konnte das gewünschte Produkt schließlich in 56% Ausbeute und einem exzellenten Enantiomerenverhältnis von 98:2 isoliert werden (für nähere Informationen zur Optimierung der Reaktionsbedingungen, siehe die Hintergrundinformationen).

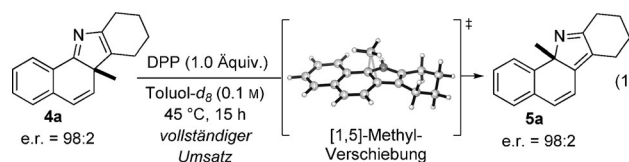
Mit den optimierten Reaktionsbedingungen untersuchten wir das Substratspektrum unserer Reaktion. Unter Verwendung von 10 Mol-% (*S*)-STRIP (**6a**) als Katalysator konnte eine Vielzahl verschiedener 3*H*-Pyrrole **4** in guten Ausbeuten und exzellenten Enantioselektivitäten erhalten werden. Substituenten in der 4-Position der Ketone werden sehr gut toleriert, wie die Synthese von 3*H*-Pyrrol **4b** in 83% Ausbeute und einem Enantiomerenverhältnis von 99:1 zeigt (Schema 2). Der Wechsel zu 4,4-Di-*n*-propylcyclohexanon liefert das entsprechende Produkt **4c** in 76% Ausbeute und 97:3 e.r. 4,4-Difluorcyclohexanon erzeugt das 3*H*-Pyrrol **4d** mit einem exzellenten Enantiomerenüberschuss von 99% und einer etwas niedrigeren Ausbeute von 42%, wenn die Reaktion bei 30 °C durchgeführt wird. Substituenten am Hydrazin-Gerüst haben einen begünstigenden Effekt auf die Enantioselektivität und liefern die entsprechenden Produkte **4e** und **4f** in ausgezeichneten Enantiomerenverhältnissen von 99:1 (**4e**) und > 99.5:0.5 (**4f**).^[11]

Es wurde zuvor gezeigt, dass 3*H*-Pyrrole über eine stöchiometrisch-säurekatalysierte oder thermisch induzierte [1,5]-Alkyl-Verschiebung in 2*H*-Pyrrole umgewandelt werden können.^[6] Die Anwendung dieser Methode auf unsere Produkte **4** sollte daher einen Zugang zu den entsprechenden 2*H*-Pyrrolen **5** ermöglichen. Derartige [1,5]-Verschiebungen sind sigmatrope Umlagerungen, die im



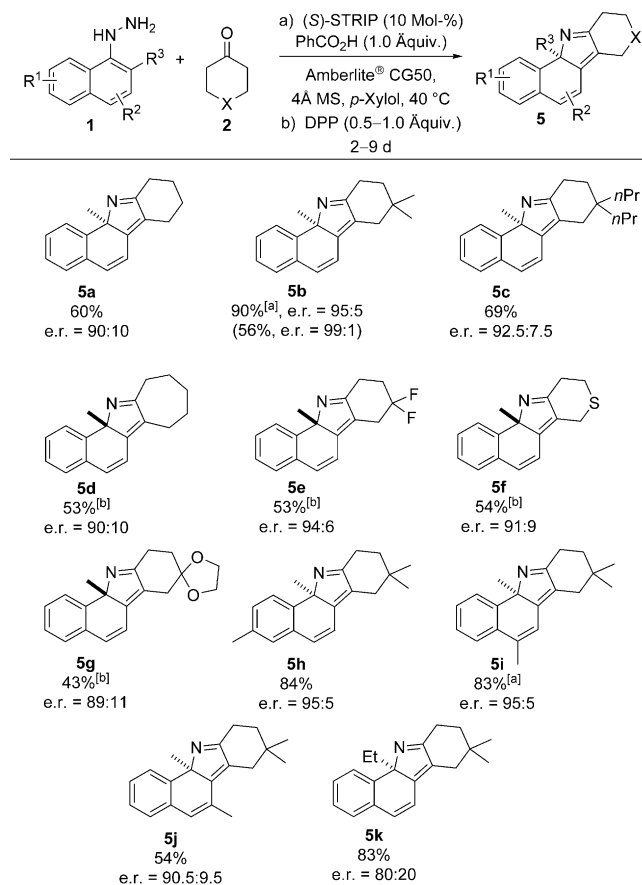
Schema 2. Substratspektrum der 3*H*-Pyrrole **4**. a) (*R*)-STRIP wurde als Katalysator verwendet. b) Reaktion wurde bei 30 °C durchgeführt.

Grundzustand suprafacial verlaufen, weshalb eine Erhaltung der Enantiomerenreinheit zu erwarten ist. Während dies bereits bei der entsprechenden [1,5]-H-Verschiebung gezeigt wurde,^[12] konnte die Stereospezifität von [1,5]-Alkyl-Verschiebungen unseres Wissens nach bisher nicht bestätigt werden. DFT-Berechnungen sprechen für eine konzentrierte suprafaciale [1,5]-Methyl-Verschiebung der 3*H*-Pyrrole **4a** zu den entsprechenden 2*H*-Pyrrolen **5a** und ergeben, dass eine vollständige Protonierung des Pyrrols zu einer signifikanten Erniedrigung der Aktivierungsbarriere von ungefähr 10 kcal mol⁻¹ führt (siehe die Hintergrundinformationen). Tatsächlich konnte durch Zugabe stöchiometrischer Mengen Diphenylphosphat (DPP) nach 15 h ein vollständiger Umsatz von 3*H*-Pyrrol **4a** zu 2*H*-Pyrrol **5a** ohne Verlust der Enantiomerenreinheit erreicht werden [Gl. (1)]. Dies sollte die Umwandlung enantiomerenreiner 3*H*-Pyrrole **4** zu enantiomerenreinen 2*H*-Pyrrolen **5** ermöglichen, indem nach vollständigem Umsatz des Hydrazons Diphenylphosphat zum Reaktionsgemisch zugesetzt wird.



Um die Reaktivität zu erhöhen und vollständigen Umsatz des Hydrazons zu erhalten, wurde die Reaktion bei einer erhöhten Temperatur von 40 °C durchgeführt und nach vollständigem Umsatz des Hydrazons Diphenylphosphat zur Reaktionsmischung gegeben. Unter Anwendung dieser Re-

aktionssequenz untersuchten wir das Substratspektrum unserer Reaktion (Schema 3). Hydrazin **1a** reagierte problemlos mit einer Vielzahl verschiedener Cyclohexanone und lieferte die entsprechenden Produkte in guten Ausbeuten und,

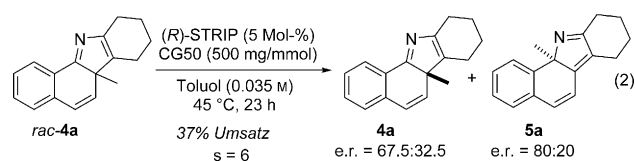


Schema 3. Substratspektrum der 2*H*-Pyrrole **5** über eine In-situ-[1,5]-Methyl-Verschiebung. In Klammern: Zugabe von DPP zu isoliertem 2*H*-Pyrrol **4b**; Ausbeute über 2 Stufen. [a] Reaktion wurde bei 30 °C durchgeführt. [b] (*R*)-STRIP wurde als Katalysator verwendet.

wahrscheinlich aufgrund der erhöhten Temperatur, geringfügig niedrigeren Enantiomerenüberschüssen. Substitution in 4-Position des Cyclohexanons hat einen positiven Effekt auf Reaktivität und Enantioselektivität und 2*H*-Pyrrol **5b** kann bei einer Temperatursenkung auf 30 °C in 90 % Ausbeute und einem Enantiomerenverhältnis von 95:5 isoliert werden. Bemerkenswerterweise kann ein hoher Enantiomerenüberschuss von 99:1 erreicht werden, wenn die Reaktion in einem Zwei-Stufen-Prozess bei 20 °C durchgeführt wird und Verbindung **4b** vor Zugabe von Diphenylphosphat isoliert wird. Die Erweiterung zu *n*-Propyl-substituierten Ketonen liefert das entsprechende Produkt **5c** in 69 % Ausbeute und 92.5:7.5 e.r. Auch ein Fluor-substituiertes Keton kann verwendet werden und ergibt das gewünschte 2*H*-Pyrrol **5e** in einem Enantiomerenverhältnis von 94:6. Die Einführung eines Siebenrings ist ebenfalls möglich und liefert Verbindung **5d** in 53 % Ausbeute und 90:10 e.r., wenngleich eine längere Reaktionszeit notwendig ist, um einen vollständigen Umsatz des

Hydrazons zu erhalten. Das schwefelhaltige Keton **2f** ergibt das gewünschte Produkt **5f** in einem etwas niedrigeren Enantiomerenüberschuss von 91:9. Substituenten an der Hydrazin-Einheit werden sehr gut toleriert und liefern 2*H*-Pyrrol **5h** in 84 % Ausbeute und 95:5 e.r. Die Senkung der Temperatur auf 30 °C ergibt Verbindung **5i** in 83 % Ausbeute und 95:5 e.r.^[11b] Auch ein Ethyl-substituiertes Hydrazin kann eingesetzt werden und liefert das entsprechende 2*H*-Pyrrol **5k** in 83 % Ausbeute und 80:20 e.r.

Die säureinduzierte Umwandlung von 3*H*-Pyrrol **4** in 2*H*-Pyrrol **5** ermutigte uns dazu, die kinetische Racematspaltung von 2*H*- und 3*H*-Pyrrolen mittels einer [1,5]-Alkyl-Verschiebung zu untersuchen. Bemerkenswerterweise ermöglichte die Behandlung des racemischen 3*H*-Pyrrols **4a** mit 5 Mol-% (*R*)-STRIP (**6a**) als Katalysator in Gegenwart von CG50 in Toluol bei 45 °C eine kinetische Racematspaltung der Pyrrole **4a** und **5a** mit einem *s*-Faktor von 6 unter nichtoptimierten Reaktionsbedingungen [Gl. (2)].^[13]



Die Absolutkonfiguration der Pyrrole **4b** und **5b** wurde mittels CD-Spektroskopie durch Vergleich der experimentellen (roter Graph) mit den entsprechenden, durch TD-B3LYP-D3/TZVP berechneten CD-Spektren (blauer Graph) bestimmt (siehe die Hintergrundinformationen).^[14] Die signifikante Übereinstimmung der CD-Charakteristika ermöglichte die Bestimmung der Absolutkonfiguration von **4b** und **5b**, die beide, unter Verwendung von (*R*)-STRIP (**6a**) als Katalysator, *S*-Konfiguration aufweisen (Abbildung 2). Dieses Ergebnis deutet stark darauf hin, dass die [1,5]-Methyl-Verschiebung stereospezifisch und suprafacial verläuft.

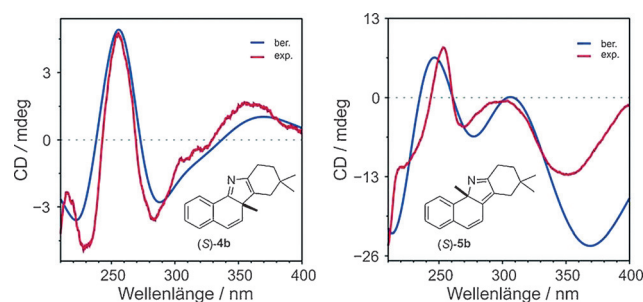


Abbildung 2. Berechnete (blau) und experimentelle (rot) CD-Spektren der Pyrrole **4b** (links) und **5b** (rechts).

Wie bereits erwähnt, weisen zahlreiche 2*H*-^[1a–c] und 3*H*-Pyrrole^[1d–f] interessante biologische Eigenschaften auf, was uns dazu ermutigte, unsere neuen Strukturmodelle auf potentielle Bioaktivitäten zu untersuchen. Wir waren speziell an möglichen Anti-Tumor-Aktivitäten dieser neuartigen Ver-

bindungen interessiert und fokussierten uns zu Beginn unserer Untersuchungen auf Inhibitoren des Hh-Signalwegs.^[15] Der Hh-Signalweg spielt eine essentielle Rolle bei der Regulierung der Differenzierung und Proliferation während der embryonalen Entwicklung. Eine Deregulierung oder Mutation, wie beispielsweise eine abnormale Aktivierung dieses Signalwegs, kann jedoch zur Entstehung verschiedener Krebsarten beitragen oder das Tumorwachstum fördern. Daher sind therapeutische Ansätze, die den Hh-Signalweg inhibieren, aktuell von hohem Interesse.^[16] Um eine neue Klasse von Hh-Signalweg-Inhibitoren zu identifizieren, wurden ausgewählte 3*H*- (**4**) und 2*H*-Pyrrole (**5**) in zellbasierten Assays untersucht und die Signaltransduktion verfolgt.^[17]

Bemerkenswerterweise zeigte *rac*-2*H*-Pyrrol **5b** eine Inhibition des Hh-Signalwegs mit einer mittleren inhibitorischen Konzentration (IC₅₀) von 5.06 ± 0.67 μM, ohne dabei Cytotoxizität aufzuweisen (IC₅₀ Viabilität inaktiv) und stellt so eine komplett neue Klasse von Hh-Inhibitoren dar (Abbildung 3a). Wir untersuchten auch die Fähigkeit der Verbindung *rac*-**5b**, an den 7-Transmembranrezeptor Smoothened (Smo) zu binden, unter Anwendung kompetitiver Experimente mit BODIPY-Cyclopamin in HEK293T-Zellen, welche ektopisch Smo exprimieren. Tatsächlich konnten mi-

kroskopische Analysen *rac*-**5b** als Smo-Binder identifizieren (Abbildung 3b). Biologische Auswertungen weiterer 3*H*- und 2*H*-Pyrrole (**4/5**) und genauere Untersuchungen des Wirkungsmechanismus dieser neuartigen Verbindungen dauern noch an.^[18]

Zusammenfassend haben wir eine divergente organokatalytische Synthese von enantiomerenreinen 2*H*- und 3*H*-Pyrrolen entwickelt, unter Verwendung einer katalytischen asymmetrischen Fischer-Indolisierung und einer anschließenden [1,5]-Alkyl-Verschiebung. Die SPINOL-abgeleitete Phosphorsäure STRIP lieferte die gewünschten Produkte in guten bis ausgezeichneten Ausbeuten und Enantioselektivitäten. Bemerkenswerterweise wurde 2*H*-Pyrrol **5b** als Inhibitor des Hedgehog-Signalwegs mit einem IC₅₀-Wert von 5.06 ± 0.67 μM identifiziert und erschließt so eine komplett neue Klasse Hedgehog-Inhibitoren, welche an das Smoothened-Protein binden.

Danksagung

Besonderer Dank gilt der Max-Planck-Gesellschaft und den Mitarbeitern unserer NMR-, HPLC- und MS-Abteilungen für ihre Unterstützung.

Stichwörter: [1,5]-Alkyl-Verschiebung · 2*H*-Pyrrole · 3*H*-Pyrrole · Brønsted-Säure-Katalyse · Hedgehog-Signalweg-Inhibitoren

Zitierweise: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 7693–7697
Angew. Chem. **2016**, 128, 7824–7828

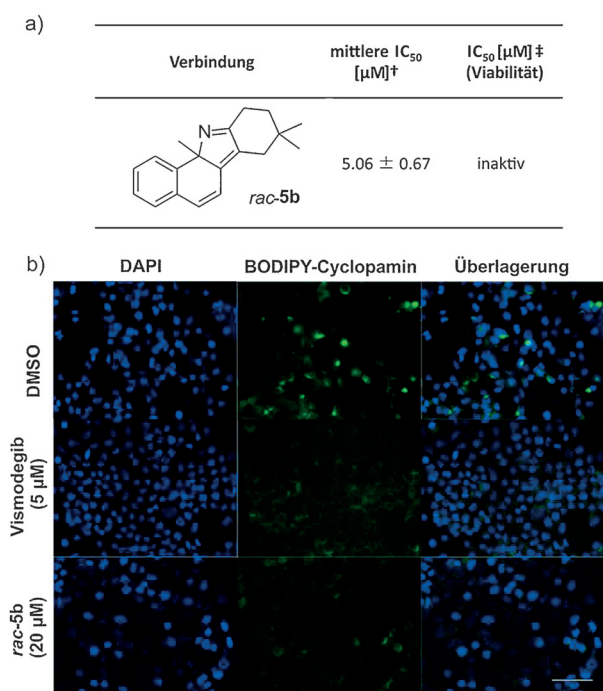


Abbildung 3. a) Biologische Evaluierung von 2*H*-Pyrrol *rac*-**5b** im Hh-Signalweg. b) 2*H*-Pyrrol *rac*-**5b** verdrängt BODIPY-Cyclopamine vom Smo-Rezeptor. HEK293T-Zellen wurden transient mit einem Smo-Expressionsvektor oder leerem Kontrollvektor transfiziert. Nach 48 h wurden die Zellen fixiert und mit BODIPY-Cyclopamine (5 nM, grün) behandelt. Anschließend wurden 2*H*-Pyrrol *rac*-**5b** (20 μM) oder, als Kontrollen, Vismodegib (5 μM) und DMSO hinzugegeben. Die Zellkerne wurden mit DAPI gefärbt (blau). [†] Mittlere IC₅₀-Werte ± Standardabweichung (*n* ≥ 3) für die Inhibition des Hedgehog-Signalwegs, gemessen im Osteogenese-Assay. [‡] Einfluss auf die Viabilität der C3H10T1/2-Zellen, gemessen mit dem CellTiter-Glo-Assay. Maßstab: 50 μm.

- [1] a) J. Yuan, S. Venkatraman, Y. Zheng, B. M. McKeever, L. W. Dillard, S. B. Singh, *J. Med. Chem.* **2013**, 56, 4156–4180; b) B.-M. Swahn, K. Kolmodin, S. Karlström, S. von Berg, P. Söderman, J. Holenz, S. Berg, J. Lindström, M. Sundström, D. Turek, J. Kihlström, C. Slivo, L. Andersson, D. Pyring, D. Rotticci, L. Öhberg, A. Kers, K. Bogar, F. von Kieseritzky, M. Bergh, L.-L. Olsson, J. Janson, S. Eketjäll, B. Georgievskia, F. Jeppsson, J. Fältling, *J. Med. Chem.* **2012**, 55, 9346–9361; c) A. Lindgren, G. Eklund, D. Turek, J. Malmquist, B.-M. Swahn, J. Holenz, S. von Berg, S. Karlström, T. Bueters, *Drug Metab. Dispos.* **2013**, 41, 1134–1147; d) G. Cirrincione, A. M. Almerico, G. Dattolo, E. Aiello, S. Grimaudo, P. Diana, F. Misuraca, *Farmaco* **1992**, 47, 1555–1562; e) G. Cirrincione, A. M. Almerico, S. Grimaudo, P. Diana, F. Mingoia, P. Barraja, F. Misuraca, *Farmaco* **1996**, 51, 49–52; f) V. Padmavathi, T. Radha Lakshmi, K. Mahesh, A. Padmaja, *Chem. Pharm. Bull.* **2009**, 57, 1200–1205; g) J. T. Gupton, *Topics in Heterocyclic Chemistry*, Vol. 2, Springer, Berlin, **2006**, S. 53–92; h) Y.-M. Zhang, N.-H. Tan, Y. Lu, Y. Chang, R.-R. Jia, *Org. Lett.* **2007**, 9, 4579–4581; i) S. Saito, T. Kubota, J. i. Kobayashi, *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 5693–5695; j) E. Deery, S. Schroeder, A. D. Lawrence, S. L. Taylor, A. Seyedarabi, J. Waterman, K. S. Wilson, D. Brown, M. A. Geeves, M. J. Howard, R. W. Pickersgill, M. J. Warren, *Nat. Chem. Biol.* **2012**, 8, 933–940; k) D. Thibaut, L. Debussche, F. Blanche, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1990**, 87, 8795–8799.
- [2] a) C.-X. Zhuo, W.-B. Liu, Q.-F. Wu, S.-L. You, *Chem. Sci.* **2012**, 3, 205–208; b) C.-X. Zhuo, Y. Zhou, S.-L. You, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 6590–6593; c) J.-Y. Liao, P.-L. Shao, Y. Zhao, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 628–631; d) C.-X. Zhuo, Q. Cheng, W.-B. Liu, Q. Zhao, S.-L. You, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 8475–8479; *Angew. Chem.* **2015**, 127, 8595–8599.

- [3] S. Huang, L. Kötznér, C. K. De, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 3446–3449.
- [4] a) S. Müller, M. J. Webber, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 18534–18537; b) A. Martínez, M. J. Webber, S. Müller, B. List, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 9486–9490; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 9664–9668; c) L. Kötznér, M. J. Webber, A. Martínez, C. De Fusco, B. List, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 5202–5205; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 5303–5306; d) C. K. De, F. Pesciaoli, B. List, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 9293–9295; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 9463–9465; e) G.-Q. Li, H. Gao, C. Keene, M. Devonas, D. H. Ess, L. Kürti, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 7414–7417; f) A. W. Schammel, B. W. Boal, L. Zu, T. Mesganaw, N. K. Garg, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 4687–4695.
- [5] Für eine enantioselektive Synthese von ähnlichen Indoleninen mittels einer Pd-katalysierten Dearomatisierung von Naphthalinen, siehe: J. García-Fortanet, F. Kessler, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6676–6677.
- [6] a) P.-K. Chiu, K.-H. Lui, P. N. Maini, M. P. Sammes, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1987**, 109–110; b) K.-H. Lui, M. P. Sammes, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1990**, 457–468; c) A. A. Shimkin, V. Z. Shirinian, D. M. Nikalin, M. M. Krayushkin, T. S. Pivina, N. A. Troitsky, L. G. Vorontsova, Z. A. Starikova, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2006, 2087–2092; d) J. L. Wong, M. H. Ritchie, C. M. Gladstone, *J. Chem. Soc. D* **1971**, 1093–1094.
- [7] Kürzliche Beiträge der Pioniere in asymmetrischer Phosphorsäurekatalyse: a) T. Akiyama, *Synlett* **2016**, 542–545; b) K. Kanomata, M. Terada, *Synlett* **2016**, 581–585.
- [8] Es muss erwähnt werden, dass die Menge der entstandenen 2H-Pyrrole **5** aufgrund einer kinetischen Racematspaltung als Hintergrundreaktion, einen Einfluss auf die Enantioselektivität der entsprechenden 3H-Pyrrole **4** hat. Unter den optimierten Reaktionsbedingungen wurden die jeweiligen 2H-Pyrrole **5** jedoch nur in Spuren erhalten. Ihre Entstehung ist temperaturabhängig, während die Menge der zugesetzten Benzoesäure keinen Einfluss auf die Bildung hat (siehe die Hintergrundinformationen).
- [9] 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.
- [10] Kooperative Effekte zwischen Carbonsäuren und Phosphorsäuren in der Organokatalyse wurden bereits beschrieben: a) M. R. Monaco, B. Poladura, M. Diaz de Los Bernardos, M. Leutzsch, R. Goddard, B. List, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 7063–7067; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 7183–7187; b) G. Li, J. C. Antilla, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1075–1078; c) M. Rueping, C. Azap, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7832–7835; *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 7996–7999; d) T. Akiyama, Y. Tamura, J. Itoh, H. Morita, K. Fuchibe, *Synlett* **2006**, 141–143; e) M. Rueping, E. Sugiono, F. R. Schoepke, *Synlett* **2007**, 1441–1445; für einen Account, siehe: f) M. R. Monaco, G. Pupo, B. List, *Synlett* **2016**, 1027–1040.
- [11] a) Die Verwendung heterocyclischer Ketone führte zu Reaktivitäts- und Selektivitätsproblemen. b) Die Verwendung acyclischer Ketone führte zu Reaktivitätsproblemen.
- [12] a) F. A. Carey, R. J. Sundberg, *Advanced Organic Chemistry: Part A: Structure and Mechanisms*, Springer, New York, **2007**; b) B. A. Hess, L. J. Schaad, J. Pancir, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 149–154; c) R. B. Woodward, R. Hoffmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 2511–2513; d) R. B. Woodward, R. Hoffmann, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1969**, *8*, 781–853; *Angew. Chem.* **1969**, *81*, 797–869; e) W. H. N. Nijhuis, W. Verboom, D. N. Reinhoudt, S. Harkema, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 3136–3138; f) W. H. N. Nijhuis, W. Verboom, A. Abu El-Fadl, G. J. Van Hummel, D. N. Reinhoudt, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 209–216; g) J. Mulzer, U. Köhl, G. Huttner, K. Evertz, *Chem. Ber.* **1988**, *121*, 2231–2238; h) W. R. Roth, J. König, K. Stein, *Chem. Ber.* **1970**, *103*, 426–439.
- [13] H. B. Kagan, J. C. Fiaud, *Topics in Stereochemistry*, Wiley, Hoboken, **1988**, S. 249–330.
- [14] a) G. Bringmann, T. Bruhn, K. Maksimenka, Y. Hemberger, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 2717–2727; b) T. Bruhn, A. Schaumlöffel, Y. Hemberger, G. Bringmann, *Chirality* **2013**, *25*, 243–249.
- [15] Übersichtsartikel: a) L. L. Rubin, F. J. de Sauvage, *Nat. Rev. Drug Discovery* **2006**, *5*, 1026–1033; b) J. M. Y. Ng, T. Curran, *Nat. Rev. Cancer* **2011**, *11*, 493–501; c) S. Peukert, K. Miller-Moslin, *ChemMedChem* **2010**, *5*, 500–512; d) M. R. Tremblay, K. McGovern, M. A. Read, A. C. Castro, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2010**, *14*, 428–435; e) B. Z. Stanton, L. F. Peng, *Mol. Biosyst.* **2010**, *6*, 44–54; f) N. Mahindroo, C. Punchihewa, N. Fujii, *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 3829–3845; g) P. Heretsch, L. Tzagkaroulaki, A. Giannis, *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 6613–6624; h) C. Nusslein-Volhard, E. Wieschaus, *Nature* **1980**, *287*, 795–801.
- [16] Ausgewählte Beispiele: a) H. Takayama, Z.-J. Jia, L. Kremer, J. O. Bauer, C. Strohmann, S. Ziegler, A. P. Antonchick, H. Waldmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 12404–12408; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 12630–12634; b) S. Sinha, J. K. Chen, *Nat. Chem. Biol.* **2006**, *2*, 29–30; c) J. K. Chen, J. Taipale, M. K. Cooper, P. A. Beachy, *Genes Dev.* **2002**, *16*, 2743–2748; d) A. Büttner, K. Seifert, T. Cottin, V. Sarli, L. Tzagkaroulaki, S. Scholz, A. Giannis, *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 4943–4954; e) K. Seifert, A. Büttner, S. Rigol, N. Eilert, E. Wandel, A. Giannis, *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 6465–6481; f) J. K. Chen, J. Taipale, K. E. Young, T. Maiti, P. A. Beachy, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2002**, *99*, 14071–14076.
- [17] a) T. Nakamura, T. Aikawa, M. Iwamoto-Enomoto, M. Iwamoto, Y. Higuchi, P. Maurizio, N. Kinto, A. Yamaguchi, S. Noji, K. Kurisu, T. Matsuya, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1997**, *237*, 465–469; b) X. Wu, J. Walker, J. Zhang, S. Ding, P. G. Schultz, *Chem. Biol.* **2004**, *11*, 1229–1238.
- [18] Biologische Untersuchungen haben keinen signifikanten Unterschied zwischen *rac*-, (*R*)- und (*S*)-**5b** gezeigt (siehe die Hintergrundinformationen).

Eingegangen am 24. März 2016
Online veröffentlicht am 30. Mai 2016