

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

Lisa Kötzner, Markus Leutzsch, Sonja Sievers, Sumersing Patil, Herbert Waldmann, Yiyi 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 Smoothed-Protein bindet.

2H- und 3H-Pyrrole sind Kernstrukturen zahlreicher bio-  
logisch aktiver Verbindungen, Naturstoffe und Pharmakophore.<sup>[1]</sup> Beispielsweise sind sowohl 2H- als auch 3H-Pyrrole Teil des Precorin-6B, einer makrocyclischen Vorstufe des Vitamin B<sub>12</sub>, während 2H-Pyrrole zusätzlich in Alkaloiden wie Calyciphyllin G oder Chamobtusin A zu finden sind (Abbildung 1).<sup>[1h-k]</sup> 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.<sup>[2]</sup> Ein Beispiel hierfür ist die von der You-Gruppe entwickelte Palladium-katalysierte asymmetrische Dearomatisierung von 1H-Pyrrolen zu den entsprechenden enantiomerenreinen 2H-Pyrrolen.<sup>[2b,d]</sup> Im Jahr 2015 berichteten Zhao et al. über die erste enantioselektive Synthese von 3H-Pyrrolen, unter Verwendung einer Silber-katalysierten [3+2]-Cyclisierung von Allenoaten und aktivierten Isocyaniden.<sup>[2c]</sup>

Inspiriert von unserer katalytischen asymmetrischen de-  
aromatisierenden Synthese von 1,4-Diketonen **3a** durch eine unterbrochene Fischer-Indolisierung<sup>[3]</sup> wollten wir nun un-

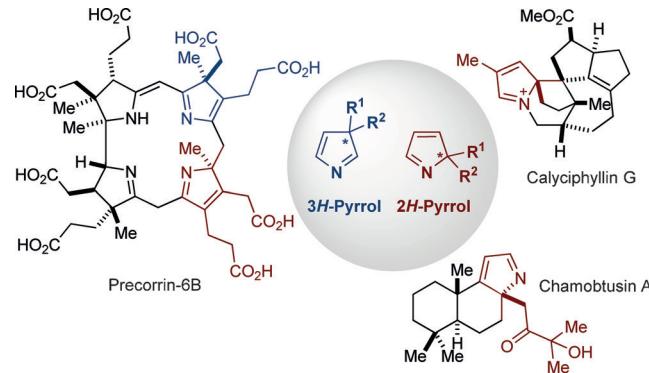
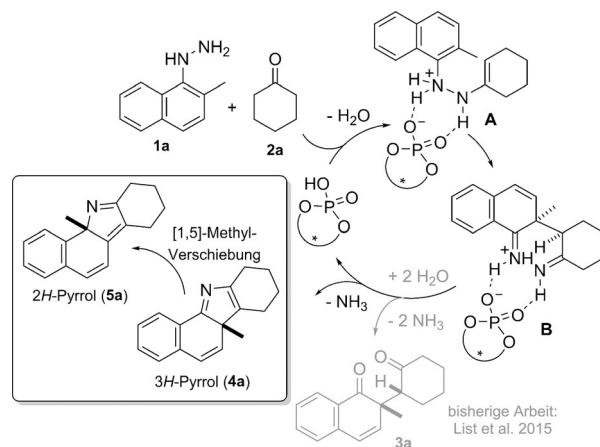


Abbildung 1. Naturstoffe mit 2H- und 3H-Pyrrol-Einheiten.

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).<sup>[3,4]</sup> 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 Strukturmerkmale darstellen, die in gewisser Weise an Aza-Steroide erinnern.<sup>[5]</sup> Des Weiteren können 3H-Pyrrole mittels einer suprafacialen [1,5]-sigmatropen Alkyl-Verschiebung<sup>[6]</sup> 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)

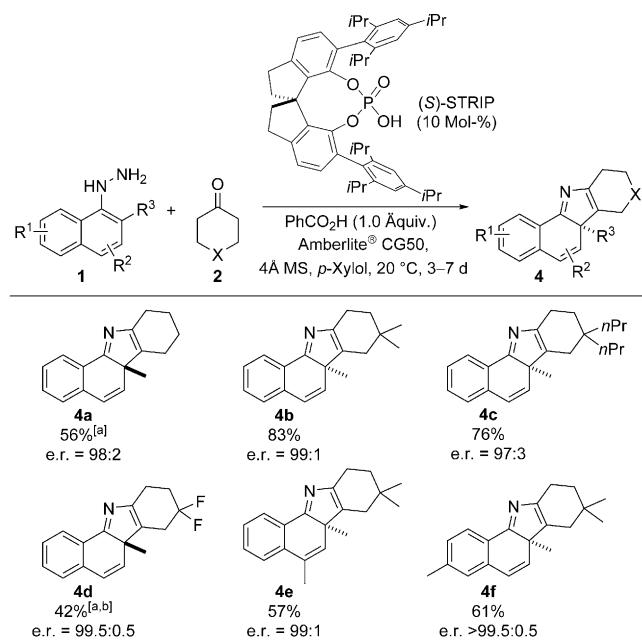
Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind unter:  
<http://dx.doi.org/10.1002/ange.201602932> zu finden.

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<sup>[7]</sup> 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).<sup>[8]</sup> 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.<sup>[9]</sup> 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.<sup>[3,4]</sup> Auch die Zugabe von Benzoesäure hatte einen günstigen Effekt auf die Reaktivität, ohne dabei die Enantioselektivität zu beeinträchtigen.<sup>[3,10]</sup> 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).

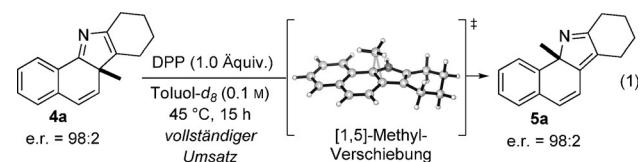
Mit den optimierten Reaktionsbedingungen untersuchten wir das Substratspektrum unserer Reaktion. Unter Verwendung von 10 Mol-% (*S*)-STRIP (**6a**) als Katalysator konnte eine Vielzahl verschiedener 3*H*-Pyrrole **4** in guten Ausbeuten und exzellenten Enantioselektivitäten erhalten werden. Substituenten 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**).<sup>[11]</sup>

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.<sup>[6]</sup> 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



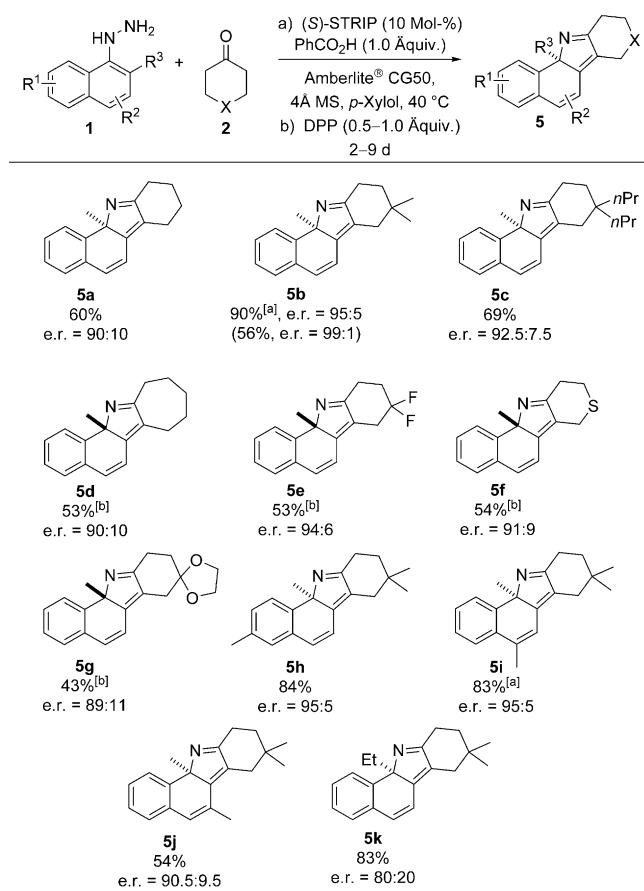
**Schema 2.** Substratspektrum der 3*H*-Pyrrole **4**. a) (*R*)-STRIP wurde als Katalysator verwendet. b) Reaktion wurde bei 30 °C durchgeführt.

Grundzustand suprafacial verlaufen, weshalb eine Erhaltung der Enantiomerenreinheit zu erwarten ist. Während dies bereits bei der entsprechenden [1,5]-H-Verschiebung gezeigt wurde,<sup>[12]</sup> konnte die Stereospezifität von [1,5]-Alkyl-Verschiebungen unseres Wissens nach bisher nicht bestätigt werden. DFT-Berechnungen sprechen für eine konzertierte 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<sup>-1</sup> 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-

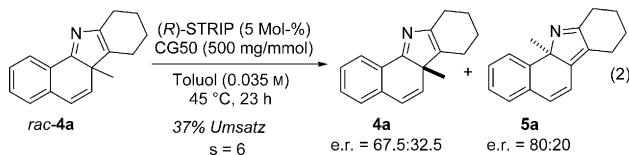
aktionssequenz untersuchten wir das Substratspektrum unserer Reaktion (Schema 3). Hydrazin **1a** reagierte problemlos mit einer Vielzahl verschiedener Cyclohexanone und lieferte die entsprechenden Produkte in guten Ausbeuten und,



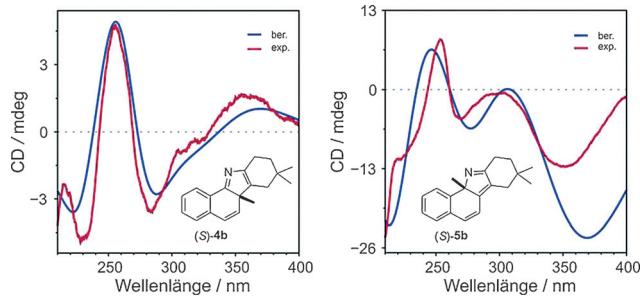
wahrscheinlich aufgrund der erhöhten Temperatur, geringfügig niedrigeren Enantiomerenüberschüssen. Substitution in 4-Position des Cyclohexanons hat einen positiven Effekt auf Reaktivität und Enantioselektivität und 2H-Pyrrol **5b** kann bei einer Temperatursenkung auf 30°C in 90% Ausbeute und einem Enantiomerenverhältnis 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 2H-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 2H-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.<sup>[11b]</sup> Auch ein Ethyl-substituiertes Hydrazin kann eingesetzt werden und liefert das entsprechende 2H-Pyrrol **5k** in 83% Ausbeute und 80:20 e.r.

Die säureinduzierte Umwandlung von 3H-Pyrrol **4** in 2H-Pyrrol **5** ermutigte uns dazu, die kinetische Racematspaltung von 2H- und 3H-Pyrrolen mittels einer [1,5]-Alkyl-Verschiebung zu untersuchen. Bemerkenswerterweise ermöglichte die Behandlung des racemischen 3H-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)].<sup>[13]</sup>



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).<sup>[14]</sup> 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 2H-<sup>[1a–c]</sup> und 3H-Pyrrole<sup>[1d–f]</sup> interessante biologische Eigenschaften auf, was uns dazu ermutigte, unsere neuen Strukturmotive 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.<sup>[15]</sup> 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 Tumorzachstum fördern. Daher sind therapeutische Ansätze, die den Hh-Signalweg inhibieren, aktuell von hohem Interesse.<sup>[16]</sup> Um eine neue Klasse von Hh-Signalweg-Inhibitoren zu identifizieren, wurden ausgewählte 3H- (**4**) und 2H-Pyrrole (**5**) in zellbasierten Assays untersucht und die Signaltransduktion verfolgt.<sup>[17]</sup>

Bemerkenswerterweise zeigte *rac*-2H-Pyrrol **5b** eine Inhibition des Hh-Signalwegs mit einer mittleren inhibitorischen Konzentration ( $IC_{50}$ ) von  $5.06 \pm 0.67 \mu\text{M}$ , ohne dabei Cytotoxizität aufzuweisen ( $IC_{50}$  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 3H- und 2H-Pyrrole (**4/5**) und genauere Untersuchungen des Wirkungsmechanismus dieser neuartigen Verbindungen dauern noch an.<sup>[18]</sup>

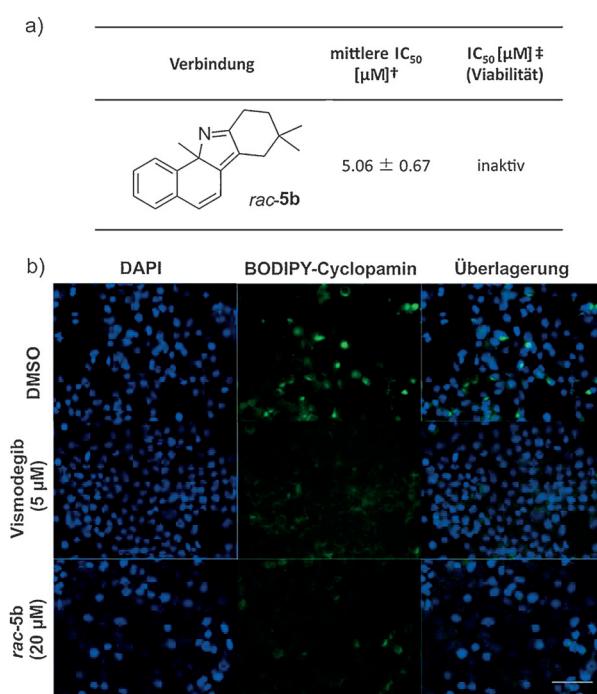
Zusammenfassend haben wir eine divergente organokatalytische Synthese von enantiomerenreinen 2H- und 3H-Pyrrolen entwickelt, unter Verwendung einer katalytischen asymmetrischen Fischer-Indolisierung und einer anschließenden [1,5]-Alkyl-Verschiebung. Die SPINOL-abgeleitete Phosphorsäure STRIP lieferte die gewünschten Produkte in guten bis ausgezeichneten Ausbeuten und Enantioselektivitäten. Bemerkenswerterweise wurde 2H-Pyrrol **5b** als Inhibitor des Hedgehog-Signalwegs mit einem  $IC_{50}$ -Wert von  $5.06 \pm 0.67 \mu\text{M}$  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 · 2H-Pyrrole · 3H-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 2H-Pyrrol **rac**-**5b** im Hh-Signalweg. b) 2H-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 2H-Pyrrol **rac**-**5b** (20  $\mu\text{M}$ ) oder, als Kontrollen, Vismodegib (5  $\mu\text{M}$ ) und DMSO hinzugegeben. Die Zellkerne wurden mit DAPI gefärbt (blau). <sup>†</sup> Mittlere  $IC_{50}$ -Werte  $\pm$  Standardabweichung ( $n \geq 3$ ) für die Inhibition des Hedgehog-Signalwegs, gemessen im Osteogenese-Assay. <sup>‡</sup> Einfluss auf die Viabilität der C3H10T1/2-Zellen, gemessen mit dem CellTiter-Glo-Assay. Maßstab: 50  $\mu\text{m}$ .

- [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. Georgievská, 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. Mingoa, 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. Kötzner, 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. Kötzner, 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. Pesciaioli, 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. Meganaw, 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. Kanonata, M. Terada, *Synlett* **2016**, 581–585.
- [8] Es muss erwähnt werden, dass die Menge der entstandenen 2*H*-Pyrrole **5** aufgrund einer kinetischen Racematspaltung als Hintergrundreaktion, einen Einfluss auf die Enantioselektivität der entsprechenden 3*H*-Pyrrole **4** hat. Unter den optimierten Reaktionsbedingungen wurden die jeweiligen 2*H*-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. Kühl, 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. Bio-Syst.* **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