

## Notiz zur Cyanacetylierung von Pyrrolen und Indolen

Richard Kreher\*) und Paul-Heinz Wagner

Institut für Chemie, Medizinische Hochschule Lübeck,  
Ratzeburger Allee 160, D-2400 Lübeck

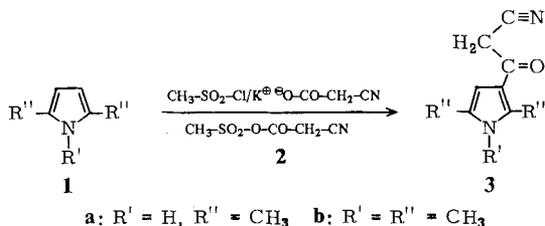
Eingegangen am 14. Mai 1980

### Note on the Cyanoacetylation of Pyrroles and Indoles

Cyanoacetylation of pyrroles and indoles can be achieved by treatment with potassium cyanoacetate and methanesulfonyl chloride in acetonitrile with yields of 80–90%.

Carbonsäure-sulfonsäure-anhydride<sup>1,2)</sup> sind vorzügliche Acylierungsmittel für benzoide Verbindungen; die Reaktivität kann durch den Trifluormethansulfonylrest wesentlich erhöht werden<sup>3,4)</sup>. Aufgrund des beträchtlichen Acylierungspotentials<sup>5,6)</sup> der Carbonsäure-sulfonsäure-anhydride sind elektrophile Substitutionsreaktionen ohne Friedel-Crafts-Katalysatoren realisierbar. Zu den acylierungsfähigen  $\pi$ -Heterocyclen gehört das Thiophen, während Furan nur mit Acyltrifluoracetaten Acylierungsprodukte liefert<sup>7, 8)</sup>.

Auf dieser Grundlage gelingt die Cyanacetylierung von Pyrrolen (**1**) und Indolen durch Umsetzung mit Kaliumcyanoacetat und Methansulfonylchlorid in absolutem Acetonitril bei Raumtemperatur. Als reaktives Acylierungsreagenz dürfte das gemischte Säureanhydrid **2** gebildet werden, das unter den Reaktionsbedingungen aus den Reagenzien entsteht. Auf die Verwendung des Silbersalzes der Carbonsäure kann demnach ebenso verzichtet werden wie auf die getrennte Herstellung des gemischten Säureanhydrids **2**.



Die Cyanacetylierung von 2,5-Dimethylpyrrolen (**1**) erfolgt in 3-Stellung<sup>9a)</sup> mit Ausbeuten bis zu 90%. Die Funktionalisierung der 3-Position ist eine wichtige Synthesegrundlage für die Anellierung carbocyclischer oder heterocyclischer Systeme.

Die Cyanacetylierung des Indols tritt in Einklang mit den Orientierungsregeln der elektrophilen aromatischen Substitution gleichfalls in 3-Stellung<sup>9b)</sup> ein, während unter

\*) Korrespondenzadresse: Prof. Dr. Richard Kreher, Institut für Organische Chemie und Biochemie, Technische Hochschule Darmstadt, Petersenstraße 22, D-6100 Darmstadt.

standardisierten Bedingungen die Substitution der 2-Stellung nicht erreichbar ist. Bei der Anwendung eines 2fachen Überschusses an Kaliumcyanacetat werden Ausbeuten von 80–85% erzielt.

## Experimenteller Teil

*Allgemeine Vorschrift zur Cyanacetylierung:* Zur Bereitung des Kaliumcyanacetats versetzt man eine konz. wäbr. Lösung von Cyanessigsäure unter Kühlung mit konz. Kaliumhydroxid-Lösung, konzentriert i. Vak. und entwässert den viskosen Rückstand durch azeotrope Destillation.

0.1 mol substituiertes Pyrrol (1) bzw. Indol und 11.4 g (0.1 mol) Methansulfonylchlorid werden in eine Suspension von 24.6 g (0.2 mol) Kaliumcyanacetat in ca. 300 ml absol. Acetonitril eingerührt. Den Beginn der schwach exothermen Reaktion erkennt man am Gelieren der Reaktionsmischung. Unter Feuchtigkeitsausschluß wird 1 h bei Raumtemp. gerührt und durch Zugabe einer Lösung von 10.0 g Natriumcarbonat in 50 ml Wasser hydrolysiert. Die abgetrennte organ. Phase wird mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und i. Vak. eingengt. Den festen Rückstand kristallisiert man aus Ethanol um und trocknet i. Vak. über  $\text{P}_2\text{O}_5$ .

Nach dieser Vorschrift lassen sich 2,5-Dimethylpyrrol, 1,2,5-Trimethylpyrrol sowie Indol, 2-Methyl- und 3-Methylindol cyanacetylieren. 2,5-Diphenylpyrrol und 1,2,5-Triphenylpyrrol sowie 2-Phenylindol reagieren unter diesen Bedingungen nicht.

*2,5-Dimethyl- $\beta$ -oxo-3-pyrrolpropannitril (3a):* Schmp. 180°C, Ausb. 89%. – IR (KBr): 3260–3300 (NH), 2950 (CH), 2300 (CN), 1650 (CO)  $\text{cm}^{-1}$ . –  $^1\text{H-NMR}$  ( $[\text{D}_6]$ Aceton):  $\tau = 0$  (s, breit, NH), 3.8 (m, 4-H), 6.0 (s,  $\text{CH}_2$ ), 7.5 (s,  $\text{CH}_3$ ), 7.8 (s,  $\text{CH}_3$ ).

$\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$  (162.2) Ber. C 66.65 H 6.20 N 17.27 Gef. C 66.65 H 6.18 N 17.30

*1,2,5-Trimethyl- $\beta$ -oxo-3-pyrrolpropannitril (3b):* Schmp. 108°C, Ausb. 75%. – IR (KBr): 2970 (CH), 2300 (CN), 1660 (CO)  $\text{cm}^{-1}$ . –  $^1\text{H-NMR}$  ( $[\text{D}_6]$ Aceton):  $\tau = 3.72$  (s, 4-H), 6.01 (s,  $\text{CH}_2$ ), 6.5 (s,  $\text{NCH}_3$ ), 7.49 (s,  $\text{CH}_3$ ), 7.78 (s,  $\text{CH}_3$ ).

$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$  (176.2) Ber. C 68.16 H 6.85 N 15.90 Gef. C 67.94 H 6.83 N 15.82

*$\beta$ -Oxo-3-indolpropannitril:* Schmp. 240°C (Zers.), Ausb. 84%. – IR (KBr): 3310 (NH), 3050 (CH), 2950 (CH), 2290 (CN), 1630 (CO)  $\text{cm}^{-1}$ . –  $^1\text{H-NMR}$  ( $[\text{D}_6]$ DMSO):  $\tau = 1.65$ –2.00 (m, 2 aromat. H), 2.3–2.85 (m, 3 aromat. H), 5.0–6.0 (s, breit,  $\text{CH}_2$ ).

$\text{C}_{11}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}$  (184.1) Ber. C 71.75 H 4.35 N 15.21 Gef. C 71.70 H 4.42 N 15.18

*2-Methyl- $\beta$ -oxo-3-indolpropannitril:* Zur Aufarbeitung wird die Reaktionsmischung mit der 4fachen Menge Wasser hydrolysiert und das in Acetonitril schwerlösliche Indol abgesaugt. Nach Waschen mit Methanol und Ether trocknet man i. Vak. und kristallisiert aus Methanol um. Schmp. 237°C (Zers.), Ausb. 81%. – IR (KBr): 3200 (NH), 2300 (CN), 1620 (CO)  $\text{cm}^{-1}$ . –  $^1\text{H-NMR}$  ( $[\text{D}_6]$ DMSO):  $\tau = -2.1$  (s, breit, NH), 1.9–2.15 (m, 1 aromat. H), 2.4–3.0 (m, 3 aromat. H), 5.52 (s,  $\text{CH}_2$ ), 7.3 (s,  $\text{CH}_3$ ).

$\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$  (198.2) Ber. C 72.74 H 5.05 N 14.14 Gef. C 73.03 H 4.95 N 13.96

*3-Methyl- $\beta$ -oxo-1-indolpropannitril:* Die Umsetzung von 3-Methylindol ergibt ein komplexes Produktgemisch; neben Ausgangsprodukt und unlöslichen Polymeren ist das Nitril aus der organ. Phase in geringen Mengen isolierbar. Schmp. 171°C, Ausb. 2%. – IR (KBr): 3130 (CH), 2940 (CH), 2300 (CN), 1700 (CO)  $\text{cm}^{-1}$ . –  $^1\text{H-NMR}$  ( $[\text{D}_6]$ DMSO):  $\tau = 1.6$ –1.9 (m, 1 aromat. H), 2.3–2.8 (m, 3 aromat. H), 5.3 (s,  $\text{CH}_2$ ), 7.82 (d,  $J = 1$  Hz,  $\text{CH}_3$ ).

$\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$  (198.2) Ber. C 72.74 H 5.05 N 14.14 Gef. C 72.65 H 4.83 N 14.01

## Literatur

- 1) *F. Effenberger*, *Angew. Chem.* **92**, 147, und zwar 160 (1980); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **19**, 151 (1980).
- 2) *R. D. Howells* und *J. D. McCown*, *Chem. Rev.* **77**, 72 (1977).
- 3) *F. Effenberger* und *G. Epple*, *Angew. Chem.* **84**, 294 (1972); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **11**, 299 (1972).
- 4) *T. R. Forbus jr.* und *J. C. Martin*, *J. Org. Chem.* **44**, 313 (1979).
- 5) *M. H. Karger* und *Y. Mazur*, *J. Org. Chem.* **36**, 528, 532, 540 (1971).
- 6) *C. G. Overberger* und *E. Sarlo*, *J. Am. Chem. Soc.* **85**, 2446 (1963).
- 7) *T. Keumi*, *R. Taniguchi* und *H. Kitajima*, *Synthesis* **1980**, 139; vgl. *Lit.-Zit.* 3) bis 6).
- 8) *C. Galli*, *Synthesis* **1979**, 303.
- 9) Acylierungen von Pyrrolen und Indolen mit Carbonsäurechloriden unter dem Einfluß von Friedel-Crafts-Katalysatoren sind bekannt.  
<sup>9a)</sup> *A. Gossauer*, in *Organische Chemie in Einzeldarstellungen*; Bd. 15, *Die Chemie der Pyrrole*, S. 282 ff., Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1974. – <sup>9b)</sup> *W. A. Remers*, in *The Chemistry of Heterocyclic Compounds* (Ed. *A. Weissberger* und *E. C. Taylor*), *Indoles*, Part I (Ed. *W. J. Houlihan*), S. 111 ff., Wiley-Interscience, New York-London-Sydney-Toronto 1972.

[159/80]