

Untersuchungen zur Positionselektivität

R. Deschner und U. Pindur*

Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität Würzburg, Am Hubland,
8700 Würzburg (BRD), West Germany
Eingegangen am 10 Januar 1984

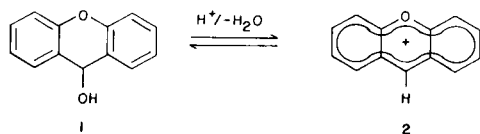
The indoles **3**, **5**, **7**, **9** and **11** yield xanthyliindoles in the reaction with the S_N1 -active reagent xanthydrol (**1**) by acid catalysis. The regioselectivity of this electrophilic heteroaromatic substitution is predominantly controlled by the acid concentration, by the temperature and by the stoichiometric composition of the reactants. An order of positions which is supported by selectivity on the indole nucleus is presented in the experimental results of this model reaction.

J. Heterocyclic Chem., **21**, 1485 (1984).

Einleitung.

Die Indolchemie ist seitens der Synthese und Funktionalisierung ein umfassend studiertes Gebiet [1]. Im Bereich der elektrophilen Substitution liegen über die Positionselektivitäten bzw. Reaktivitäten gegenüber C-Elektrophilen, insbesondere über die Ambidenz der Enaminstruktur und über die Benzenkern-Substitution am Indol noch wenig experimentelle Befunde vor, die eine klare Aussage erlauben.

Durch Wahl eines geeigneten C-Elektrophils, nämlich des Xanthylium-Ions (**2**), zeigen wir an Modellreaktionen mit einfachen Indolen eine allgemeine Rangfolge der Positionselektivitäten auf und beschreiben in diesem Zusammenhang die bisher kaum untersuchte Verbindungsklasse der Xanthyliindole. Xanthydrol (**1**) bildet im protonensauren Milieu ein resonanzstabilisiertes $14-\pi$ -aromatisches Kation **2** (Xanthylium-Ion), welches eine relativ große thermodynamische Stabilität ($pK_R + = -0.84$) aufweist [2]. Das Kation **2** ist jedoch, wie bei Piryliumsalzen bekannt, kinetisch weniger stabil und wird daher, meist im Reaktionsmedium in einer vorgelagerten Gleichgewichtsreaktion aus **1** erzeugt, durch sein hohes elektrophiles Potential gegenüber Nucleophilen in der Analytik zur Derivatisierung zahlreicher organischer Verbindungen eingesetzt. So auch in der Analytik physiologisch aktiver Indole, wobei eine elektrophile Substitution zu Xanthyliindolen stattfindet, welche nach Oxidation durch Bildung von Cyaninen kolorimetrisch bestimmbar sind [3]. Systematische präparative Untersuchungen dieser Reaktionen an Modellsubstanzen liegen noch nicht vor.

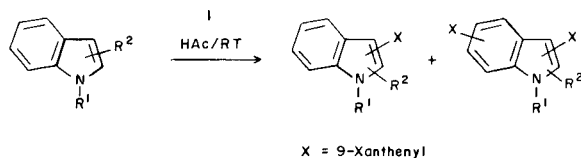


Ergebnisse und Diskussion.

Für die Modellstudien wählten wir als Indole die Stamm-

verbindung **3** und weitere einfache methylsubstituierte Verbindungen **5**, **7**, **9** und **11**. Die Reaktionen dieser Indole mit **1** wurden bevorzugt in wasserfreier Essigsäure durchgeführt, da dieses Medium im Hinblick auf Solvation, Kationenbildung und Kationenstabilisierung die besten Voraussetzungen zur optimalen Bildung der Xanthyliindole lieferte. Die ersten präparativen Untersuchungen zur Reaktion von einfachen Indolen mit **2** gehen auf Illari und Bergman [4] zurück, dessen experimentelle Ergebnisse und dessen Angaben zur Konstitution wir zweifelsfrei bestätigen konnten. Bei sorgfältiger Aufarbeitung der Rohproduktmischung gelang es uns, z.T. durch fraktionierte Kristallisation, in einigen Fällen weitere konstitutionsisomere Xanthyliindole zu isolieren. Das Substitutionsmuster bzw. die Regioelektivität der Indol-Xanthylierung sollte durch mehrere Faktoren gesteuert werden, wobei insbesondere die Stöchiometrie der Reaktanden, die sterischen und elektronischen Effekte am Indol, die Solvation der Übergangszustände [5], die Temperatur und vor allem die Protonenkonzentration im Vordergrund stehen.

Indol (**3**) und das reaktivere **5** reagieren bei Raumtemperatur mit **1** in Eisessig glatt zu den 3-Xanthyliindolen (**4a**, **6a**) und bei Reagenzüberschuß zu den 1,3-Dixanthyliindolen **4b** und **6b**. 3-Methylindol (**7**) bildet im ersten Schritt **8a**, welches aus sterischen Gründen am N-1 nicht mehr substituierbar ist. Bei Xanthydrolüberschuß werden aus **8a** daher die C-5- bzw. C-6-konstitutionsisomeren Dixanthyliindole **8b** und **8c** erhalten. 1,3-Dimethylindol (**9**) reagiert mit dem Elektrophil erwartungsgemäß zu **10a**, welches ebenfalls am Benzenkern zu **10b** und **10c** substituiert werden kann. Eine Bildung von Trisxanthyliindolen aus **4b** oder **6b** findet nicht statt (DC-Analyse). 2,3-Di-



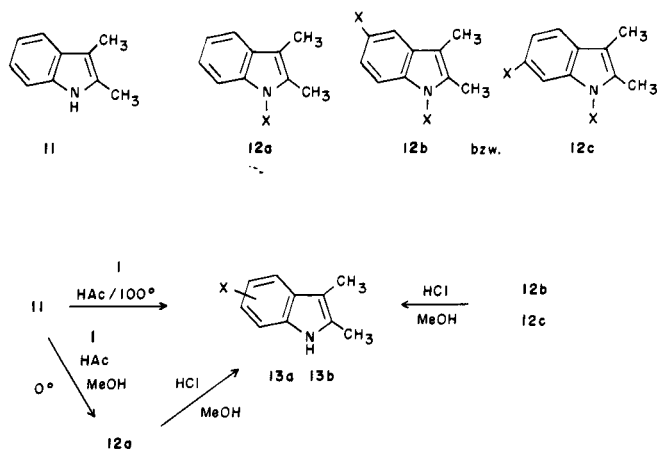
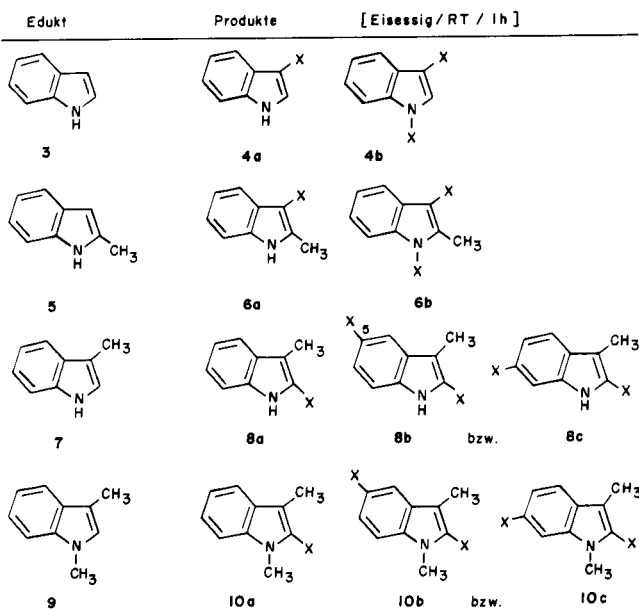
X = 9-Xanthyliyl

Tabelle 1
Analytische und massenspektrometrische Daten

Verbindung	Schmp. °C (Lösungsmittel)	Ausbeute (% d. Th.)	Summenformel (Molmasse)	Analyse % Ber./Gef.			Massenspektrometrische Fragmentierung, m/z (70 eV)
				C	H	N	
4a	145 (Cyclohexan)	78	C ₂₁ H ₁₅ NO (297.36)	84.82	5.08	4.71	298 (M ⁺ +1), 297 (M ⁺), 296, 294, 268, 220, 181, 180, 152, 148
				84.90	4.98	4.49	
4b	226 (Aceton/Ethanol)	50	C ₃₄ H ₂₈ NO ₂ (477.56)	85.51	4.86	2.93	477 (M ⁺), 296, 239, 220, 182, 181, 152, 151
				85.62	4.98	2.78	
6a	196 (Methanol)	72	C ₂₂ H ₁₇ NO (311.38)	84.86	5.50	4.50	312 (M ⁺ +1), 311 (M ⁺), 310, 297, 296, 268, 234, 181, 152, 147, 130, 127
				84.90	5.48	4.77	
6b	249-252 (Chloroform/ Methanol)	75	C ₃₅ H ₂₈ NO ₂ (491.59)	85.52	5.13	2.85	491 (M ⁺), 310, 268, 239, 181, 152, 151
				85.58	5.05	2.62	
8a	208 (Methanol)	71	C ₂₂ H ₁₇ NO (311.38)	84.86	5.50	4.50	312 (M ⁺ +1), 311 (M ⁺), 310, 297, 296, 294, 181, 155, 152, 147, 130, 127
				85.24	5.63	4.30	
8b [a]	232 (Zers., Aceton, Methanol)	56	C ₃₅ H ₂₈ NO ₂ (491.59)	85.52	5.13	2.85	492 (M ⁺ +1), 491 (M ⁺), 490, 476, 311, 310, 296, 294, 181, 152, 151
				85.20	5.11	2.84	
8c [a]	260 (Zers., Toluol)	24	C ₃₅ H ₂₈ NO ₂ (491.59)	85.52	5.13	2.85	492 (M ⁺ +1), 491 (M ⁺), 490, 476, 311, 310, 308, 294, 245, 181, 152, 151, 127
				85.40	5.22	2.88	
10a	199 (Methanol)	78	C ₂₅ H ₁₉ NO (325.41)	84.89	5.89	4.30	326 (M ⁺ +1), 325 (M ⁺), 311, 310, 294, 181, 152, 144, 139, 127, 115, 103
				85.20	5.97	4.17	
12a	171-173 (Methanol)	44	C ₂₃ H ₁₉ NO (325.41)	84.89	5.89	4.30	325 (M ⁺), 181, 152, 144, 127, 102
				85.30	5.93	4.06	
12b [a]	214-215 (Aceton, Methanol)	43	C ₃₆ H ₂₇ NO ₂ (505.61)	85.52	5.38	2.77	505 (M ⁺), 326, 325, 324, 181, 152
				85.85	5.48	2.57	
12c [a]	230-231 (Aceton, Methanol)	11	C ₃₆ H ₂₇ NO ₂ (505.61)	85.52	5.38	2.77	505 (M ⁺), 326, 325, 324, 181, 152, 151, 127
				85.68	5.46	2.65	

[a] Die sichere konstitutionelle Zuordnung der C-5- und C-6-Isomere ist Gegenstand weiterer Untersuchungen. Verbindungen **10b** und **10c** ließen sich auch chromatographisch nicht vollständig trennen. Verbindungen **4a**, **6a** und **8a** sind in Lit [4] erstmals aufgeführt.

methylindol (**11**) bildet kinetisch kontrolliert (0°, Methanol/Eisessig) das *N*-Xanthenylyndol **12a**; welches bei Reagenzüberschuß und bei Raumtemperatur glatt **12b** und **12c** liefert.



Bei der Reaktion von **11** mit dem S_N1-aktivem **1** stellten wir weiter fest, daß bei höherer Temperatur (100°) die thermodynamisch stabileren C-Xanthenylyndole **13a** und **13b** bevorzugt entstehen. Diese Monoxanthenylyndole sind auch direkt durch Behandlung von **12b** oder **12c** mit Salzsäure in Methanol aber auch aus **12a** nach intermolekularer Umlagerung (Kreuzungsexperiment) im Sinne

Tabelle 2
IR- und NMR-Spektroskopische Daten

Verbindung	IR (cm ⁻¹) [a]	¹ H-NMR (δ) [b]	¹³ C-NMR (δ) [c]
4a	3430 (NH), 3120, 3050, 2850, 1600, 1570, 1480, 1445, 1310, 1255, 740	5.48 (s, 1H, CH-Methin), 6.68-7.4 (m, 13H, Indol-H, Xanthylyl-H), 7.62 (br s, 1H, NH)	
4b	3040, 1600, 1570, 1480, 1450, 1320, 1255, 900, 745	5.4 (s, 1H, CH-Methin), 6.7-7.3 (m, 22H, Indol-H, Xanthylyl-H, CH-Methin an N-1)	35.5 (CH-Methin an Indol-C-3), 51.3 (CH-Methin an Indol-N-1), Indol-C und Aromat-C: 109.8, 116.2, 116.8, 119.6, 119.7, 120.2, 120.3, 122.0, 123.0, 123.6, 124.0, 126.3, 126.7, 127.6, 128.3, 129.4, 129.5, 137.5, 150.8, 151.2
6a	3400 (NH), 3050, 3030, 2910, 1570, 1470, 1455, 1445, 1315, 1295, 1245, 895, 770, 745	2.2 (s, 3H, CH ₃), 5.53 (s, 1H, CH-Methin), 6.63-7.23 (m, 12H, Indol-H, Xanthylyl-H), 7.55 (br s, 1H, NH)	
6b	3040, 3020, 2980, 2920, 1570, 1475, 1445, 1325, 1250, 895, 740		
8a	3400 (NH), 3060, 3040, 2920, 2860, 1570, 1480, 1455, 1440, 1310, 1245, 890, 735	2.48 (s, 3H, CH ₃), 5.63 (s, 1H, CH-Methin), 6.8-7.65 (m, 13H, Indol-H, Xanthylyl-H, NH)	
8b	3420 (NH), 3070, 3040, 2920, 2860, 1600, 1570, 1480, 1455, 1445, 1310, 1250, 750	2.45 (s, 3H, CH ₃), 5.28 (s, 1H, CH-Methin an C-5 oder C-6), 5.63 (s, 1H, CH-Methin an C-2), 6.88-7.48 (m, 20H, Indol-H, Xanthylyl-H, NH)	
8c	3380 (NH), 3080, 3060, 2920, 2870, 1600, 1575, 1480, 1450, 1320, 1255, 745	2.2 (s, 3H, CH ₃), 5.42 (s, 1H, CH-Methin an C-5 oder C-6), 5.74 (s, 1H, CH-Methin an C-2), 6.72-7.34 (m, 20H, Indol-H, Xanthylyl-H, NH)	
10a	3060, 3020, 2930, 1570, 1470, 1440, 1310, 1245, 890, 760, 745, 735	2.45 (s, 3H, CH ₃), 3.13 (s, 3H, NCH ₃), 5.85 (s, 1H, CH-Methin), 6.75-7.7 (m, 12H, Indol-H, Xanthylyl-H)	8.9 (C-3-CH ₃), 30.6 (NCH ₃), 34.0 (CH-Methin), Indol-C und Aromat-C: 108.7, 110.2, 116.4, 118.7, 118.8, 121.5, 121.8, 123.3, 127.8, 128.3, 129.0, 135.9, 137.2, 150.8
12a	3040, 2910, 2860, 1600, 1570, 1475, 1445, 1315, 1245, 895, 730	2.23 (s, 6H, 2 CH ₃), 6.5-7.6 (m, 13H, Indol-H, Xanthylyl-H, CH-Methin)	8.9 (C-3-CH ₃), 11.0 (C-2-CH ₃), 48.8 (CH-Methin), Indol-C und Aromat-C: 116.5, 118.0, 119.0, 120.6, 120.9, 123.6, 128.0, 129.1, 132.6, 150.6
12b	3070, 3040, 2920, 2860, 1600, 1570, 1475, 1445, 1250, 745	2.13 (s, 3H, C-3-CH ₃), 2.18 (s, 3H, C-2-CH ₃), 5.15 (s, 1H, CH-Methin an C-5 oder C-6), 6.6-7.45 (m, 20H, Indol-H, Xanthylyl-H, CH-Methin an N-1)	
12c	3080, 3050, 2930, 2880, 1600, 1580, 1480, 1450, 1325, 1255, 750	2.16 (s, 3H, C-3-CH ₃), 2.20 (s, 3H, C-2-CH ₃), 5.3 (s, 1H, CH-Methin an C-5 oder C-6), 6.74-7.35 (m, 20H, Indol-H, Xanthylyl-H, NH)	

[a] Kaliumbromid-Preßling. [b] In Deuteriochloroform, **8c** in Deuteriodimethylsulfoxid, **6b** ist für die NMR-Messung unzureichend löslich. [c] Infolge der relativen Schwerlöslichkeit der Verbindungen konnten nicht in allen Fällen auswertbare ¹³C-NMR-Spektren erhalten werden (Deuteriochloroform).

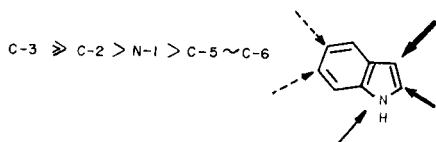
einer Konstitutionsisomerisierung zugänglich. Die Ergebnisse dieser Modellreaktion lassen sich teilweise auch auf das Reaktionsverhalten von **3**, **5** und **7** gegenüber **2** übertragen. Bei Erhöhung der Protonenkonzentration im Reaktionsmedium wird auch hier die C-2- bzw. C-3-Monoxanthylylierung produktbestimmend. Jedoch läßt sich bei diesen Indolen (**3**, **5**, **7**) aus dem Experiment noch keine

eindeutige Aussage über die kinetisch oder thermodynamisch kontrollierten Produkte durch Reaktion von **2** an der Indolenamin-Struktur treffen.

Die Konstitutionen der isolierten Xanthylylindole wurden durch elementaranalytische und erstmals durch massenspektrometrische und spektroskopische Daten gesichert (Tabelle 1 und 2). Eine Unterscheidung zwischen

den C-5- und C-6-Konstitutionsisomeren **8b** und **8c**, **10b** und **10c** sowie **12b** und **12c** wurde nicht getroffen. Eine C-4- bzw. C-7-Substitution am Benzenkern des Indols sollte aus sterischen und elektronischen Gründen unwahrscheinlich sein [6].

Auf die präparativen Ergebnisse dieser Reaktionen gestützt, stellen wir bei der elektrophilen Substitution mit **2** für die Zentren des ambidenten Indol- π -Systems im Eisessig bei RT folgende Reaktivitätsabstufung auf:



Mit Ausnahme der N-1-Substitution, die im aciden Milieu in der Indolchemie selten beobachtet wird, besteht eine Parallelität mit der Reaktivitätsabstufung bei der Friedel Crafts-Acylierung am Indol [5]. Im mineralischen Milieu (z.B. Chlorwasserstoff/Methanol) wird jedoch eine Indol-N-1-Substitution durch **2** unterdrückt, da das hier im Gleichgewicht befindliche Indoleninium-Ion kein nukleophiles Potential am N-Atom mehr aufweist. Die experimentellen Befunde lehren ferner, daß die N-Xanthenylindole am N-1 durch stark acide Mineralsäuren gespalten werden und zu den stabileren C-xanthenylierten Produkten reagieren.

Der bemerkenswerte Angriff des relativ harten Elektrophils **2** am N-Atom in Eisessig könnte durch Reaktion von **2** mit dem äquilibriumierenden Indolenin-Tautomer des Indols erklärt werden. Wird die Fünfring-Reaktivität des Indols mit einer ambidenten Enaminstruktur verglichen, so sollte nach Voraussage durch die Störungstheorie der N-Angriff bevorzugt ladungskontrolliert im Sinne einer Hart-hart-Beziehung ablaufen [7]. Eine Reaktion am C-3-Zentrum sollte orbitalkontrolliert verlaufen, was durch die Übereinstimmung zahlreicher experimenteller Ergebnisse mit den theoretischen Modellen belegt ist [7,8,9]. Konkurrenzreaktionen am N-1 und C-3 bei Indolen werden auch bei der Acetylierung und Trifluoroacetylierung beobachtet [10], da auch hier ein relativ hartes Elektrophil (Acylium-Ion) reagiert.

Die Xanthenylindole stellen Leukobasen dar und lassen sich z.B. mit Trityltetrafluoroborat oder Chinonen zu Polymethinen oxidieren. Über die präparativen Ergebnisse dieser Folgereaktionen wird gesondert berichtet [11].

EXPERIMENTELLER TEIL

Die ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren wurden mit den Spektrometern Varian XL 100 und Bruker WL 400 gemessen (δ -Skala). Die IR-Spektren sind

mit dem IR-Spektrometer Beckman IR 4240 registriert worden. Die Massenspektren wurden mit dem Gerät LKB Producter LKB 2091 aufgenommen. Die CHN-Mikroanalysen sind mit dem Gerät Carlo Erba Strumentazione, Mod. 1106, durchgeführt worden, die Schmelzpunkte wurden mit dem Kofler-Heiztischmikroskop der Firma Reichert bestimmt und sind unkorrigiert.

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der Xanthenylindole **4a**, **4b**, **6a**, **6b**, **8a**, **8b**, **8c**, **10a**, **10b**, **10c**, **12a**, **12b** und **12c**.

Indol bzw. die Methylindole (15,3 mmol) und Xanthyrol (15,3 bzw. 30,6 mmol) werden getrennt in wenig Eisessig gelöst, die beiden Lösungen vereinigt und 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Ein entstehender Niederschlag wird abgetrennt, mit Eisessig gewaschen und umkristallisiert (Lösungsmittel s. Tabelle 1). Die isomeren Xanthenylindole lassen sich durch fraktionierte Kristallisation isolieren. Verbindungen **10b** und **10c** ließen sich nicht vollständig trennen. Beim Einsatz von 30,6 mmol **1** stellen die Bisxanthenylindole die Hauptprodukte dar. 2,3-Dimethyl-1-xanthen-9-yl-indol (**12a**).

Aus 2,3-Dimethylindol (**11**) (15,3 mmol) und Xanthyrol (15,3 mmol) in Eisessig/Methanol bei 0°.

2,3-Dimethyl-5-xanthen-9-yl-indol (**13a**) und 2,3-Dimethyl-6-xanthen-9-yl-indol (**13b**).

a) Aus 2,3-Dimethylindol (**11**) (15,3 mmol) und Xanthyrol (15,3 mmol) in Eisessig nach 1 stdg. Erhitzen am Rückfluß. b) Aus 2,3-Dimethylindol (**11**) in konzentrierter Salzsäure/Methanol (1:5).

Nachtrag bei der Korrektur.

Sorgfältige Reaktionskontrolle hat neuerdings gezeigt, daß in der Reaktion von **7** mit **1** neben **8a** auch das kinetisch kontrollierte N-Xanthenyl-3-methylindol gebildet wird.

LITERATUR UND NOTEN

- [1] W. A. Remers in W. J. Houlihan, "The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Indoles", Part One, Wiley-Interscience, New York, London, 1972.
- [2] G. A. Olah, "Carbonium Ions", Vol IV, Wiley-Interscience, New York, London, Sydney, Toronto 1973; N. C. Deno and W. L. Evans, *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 5804 (1957); G. A. Olah and G. Liang, *J. Org. Chem.*, **40**, 2108 (1975).
- [3] Z. J. Vejdšek, B. Kakáč, Farbreaktionen in der spektrophotometrischen Analyse organischer Verbindungen", Ergänzungsband I, S. 626, Gustav Fischer, Jena, 1980.
- [4] G. Illari, *Gazz. Chim. Ital.*, **68**, 103 (1938); J. Bergman, R. Carlsson und St. Misztal, *Act. Chem. Scand.*, **B30**, 853 (1976).
- [5] R. J. Sundberg, "The Chemistry of Indoles", Academic Press, New York, London, 1970, S. 83.
- [6] Zur bevorzugten C-5- und C-6-Substitution am 2,3-Dimethylindol: K. Freter, H. H. Hübner, H. Merz, H. D. Schroeder und K. Zeile, *Ann. Chem.*, **684**, 159 (1965).
- [7] I. Fleming, "Grenzorbitale und Reaktionen organischer Verbindungen". Verlag Chemie, Weinheim, New York, 1979.
- [8] P. Caramella, A. C. Corsico, A. Corsaro, D. Del Monte und F. M. Albini, *Tetrahedron*, **38**, 173 (1982).
- [9] D. W. Clack, A. H. Jackson, N. Prasitpan und P. V. R. Shannon, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. II*, 909 (1982).
- [10] A. Cipiciani, S. Clementi, P. Linda, G. Savelli, G. V. Sebastiani, *Tetrahedron*, **32**, 2595 (1976); A. Cipiciani, S. Clementi, G. Giulietti, G. Marino, G. Savelli und P. Linda, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. II*, 523 (1982).
- [11] Zur Xanthenylierung zahlreicher anderer Verbindungen mit elektronenreichen Zentren und zur Kolorimetrie: E. Sawicki und V. T. Oliverio, *J. Org. Chem.*, **21**, 183 (1956).