

## Synthese neuer Indolderivate

Matthias Pailer\*, Eveline Schaffer und Irene Schläger

Institut für Pharmazeutische Chemie, Universität Wien,  
A-1090 Wien, Österreich

(Eingegangen 18. Juli 1978. Angenommen 28. August 1978)

### *Synthesis of New Indole Derivatives*

The synthesis of the  $\alpha,\beta$ -unsaturated ketones **4**, **5** und **6** via the regiospecific aldol- and Wittigreaction with some indolealdehydes is described. **4** and **5** are stable enough for  $\text{NaBH}_4$ -reduction to the corresponding alcohols.

(*Keywords: Indole derivatives; Wittig reaction*)

Vor kurzem haben wir im Rahmen unserer Synthesen von Prostaglandinen, bei welchen der Cyclopentanring durch Heteroringe ersetzt wurde<sup>1-3</sup>, bereits über Wittigreaktion und Aldolkondensation an Pyrrolaldehyden berichtet.

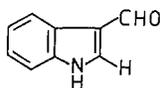
Wir studierten diese Reaktionen nun an Indolaldehyden und es gelang die Herstellung der gewünschten ungesättigten Ketone **4**, **5** und **6**. **4** und **5** erwiesen sich als stabil genug, um sie anschließend mit  $\text{NaBH}_4$  reduzieren zu können.

Während der als Ausgangspunkt eingesetzte Indol-3-carbaldehyd (**1**) käuflich erhältlich ist, sind sowohl 3-Ethylindol-2-carbaldehyd (**2**) als auch 3-(2-Hydroxyethyl)-indol-2-carbaldehyd (**3**) durch Oxidation der entsprechenden Alkohole mit  $\text{KMnO}_4$  zugänglich<sup>4</sup>. Die Alkohole können aus den nach Fischer in bekannter Weise cyclisierten Indol-2-carbonsäureethylestern<sup>5</sup> durch Reduktion mit  $\text{LiAlH}_4$ <sup>6</sup> dargestellt werden.

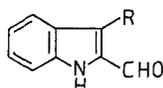
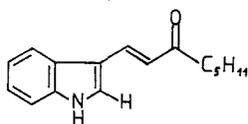
Nachdem wir unsere Synthese der Indol-2-carbaldehyde bereits abgeschlossen hatten, berichteten Franke und Röder<sup>7</sup> über die Oxidation des 2-Hydroxymethylindols mit Collins Reagenz, einem Gemisch aus  $\text{CrO}_3$ , Pyridin und Methylenchlorid. Diese neuere Methode stellt aber keine Verbesserung hinsichtlich der Ausbeute dar.

Wir konnten nun die zur Verfügung stehenden Indolaldehyde sowohl im Sinne einer Aldolkondensation mit Heptan-2-on als auch in einer Wittigreaktion mit 2-Oxoheptyltriphenylphosphoniumylid umsetzen.

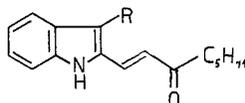
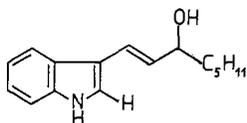
Buzas und Herisson<sup>8</sup> berichteten, daß eine am 1-Acetyl-3-indolinon mit Diethyl-2-oxoalkanphosphonat und Methoxycarbonylmethanphosphonat durchgeführte *Wittig-Horner*-Reaktion nur das unumgesetzte Indolinon liefert. Es erfolgt nur eine Austauschreaktion zwischen dem stark basischen Carbanion des Phosphonats und dem Indolinon, das unter den angegebenen Reaktionsbedingungen hauptsächlich in der Enolatform vorliegt.



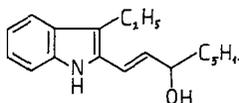
1

2 R=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> 3 R=C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>OH

4

5 R=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> 6 R=C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>OH

7



8

Da wir die *Wittig*reaktion einerseits an Indolaldehyden und andererseits bei anderen Bedingungen durchführten, konnten wir die gewünschten (*trans*)-Verbindungen **4** und **5** erhalten, die auch durch Aldolkondensation entstanden.

Bei 3-(2-Hydroxyethyl)-indol-2-carbaldehyd (**3**) erwies sich infolge der Labilität dieser Verbindung die Umsetzung mit Heptan-2-on als zielführend.

Die für die erfolgte Reaktion charakteristischen olefinischen Protonen von **4**, **5** und **6** sind im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum in Form eines AB-Systems sichtbar. Die Kopplungskonstanten von 16 Hz sprechen eindeutig für *trans*-Kopplung.

Anschließend wurden **4** und **5** mit NaBH<sub>4</sub> behandelt, wobei eine selektive Reduktion der Carbonylgruppe unter Beibehaltung der benachbarten Doppelbindung eintrat. Das Auftreten eines ABX-

Systems im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums bewies die erwartete  $\alpha,\beta$ -unge-sättigte Alkoholgruppierung vom rac. 1-(Indol-3-yl)-oct-1-en-3-ol (7) und 1-(3-Ethyl-indol-2-yl)-oct-1-en-3-ol (8).

### Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte sind unkorrigiert und wurden mit einem *Kofler*-Heiztischmikroskop bestimmt. Die  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren wurden mit dem Gerät Varian T-60 unter Verwendung von *TMS* als innerer Standard aufgenommen. Zur Aufnahme der IR-Spektren diente ein Spektrophotometer Perkin-Elmer 237, für die Massenspektren das Gerät Varian MAT 111 (80eV-Ionisierungsenergie).

#### 3-Ethyl-indol-2-carbaldehyd (2)

Zu 0,5 g (0,002 mol) 2-Hydroxymethyl-3-ethyl-indol in 60 ml Aceton werden langsam 0,8 g (0,005 mol)  $\text{KMnO}_4$  in 170 ml Aceton getropft. Nach 5 h wird der entstandene Braunstein abfiltriert, das Filtrat im Vak. eingedampft, der Rückstand in  $\text{Et}_2\text{O}$  aufgenommen und neuerlich filtriert. Nach Trocknen der etherischen Lösung über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  und Eindampfen im Vak. wird das gelbbraune Öl mittels präparativer Dünnschichtchromatographie gereinigt. Ausb. 0,44 g (90%) **2**; Schmp. (aus Methanol/Wasser)  $128^\circ\text{C}$ ; Dinitrophenylhydrazon, Schmp.  $246^\circ\text{C}$ ; DC:  $\text{CHCl}_3$ , Kieselgel  $\text{F}_{254}$ ,  $R_f = 0,40$ , Orangefärbung mit *DNPH*.

IR (l. f.): 3320 (NH), 1640 (CO).

MS:  $m/e$  173<sup>+</sup> ( $M^+$ ).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,39 (t, 3H), 3,15 (q, 2H), 7,41 (m, 4H), 9,11 (s, 1H), 9,95 (s, 1H).

#### 3-(2-Hydroxyethyl)-indol-2-carbaldehyd (3)

Herstellung nach<sup>4</sup>; keine Acetylierung, sondern dünnschichtchromatographische Reinigung; DC:  $\text{CHCl}_3/\text{C}_2\text{H}_5\text{OH} = 6/1$ , Kieselgel  $\text{F}_{254}$ ,  $R_f = 0,69$ ; Rotfärbung mit *DNPH*; rasche Zersetzung.

MS (nach GC/MS):  $m/e$  189<sup>+</sup> ( $M^+$ ).

#### 1-(Indol-3-yl)oct-1-en-3-on (4)

a) 2 g (0,014 mol) **1** werden in 80 ml Wasser suspendiert und 12,6 g (0,087 mol) Heptan-2-on zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird mit 30 ml 1N-KOH versetzt und 24 h unter Rückfluß gekocht. Die weitere Aufarbeitung erfolgt analog<sup>3</sup>. Ausb. 2,25 g (68%) **4**; Schmp. (aus Ether/Petrolether)  $118^\circ\text{C}$ ;  $R_f = 0,80$ ; Gelbfärbung mit *DNPH*.

b) Zu einer aus 1 g (0,004 mol) 2-Oxo-heptyl-triphenylphosphoniumbromid frisch hergestellten Ylidlösung in Benzol gibt man 0,35 g (0,0024 mol) **1** und kocht 24 h unter Rückfluß. Die weitere Aufarbeitung erfolgt analog<sup>3</sup>; Ausb. 0,44 g (76%) **4**.

MS:  $m/e$  241<sup>+</sup> ( $M^+$ ).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,55 (m, 9H), 2,78 (t, 2H), 7,42 (m, 5H), 9,11 (s, 1H), 7,36 (2H, AB-System,  $J = 16$  Hz).

#### 1-(3-Ethyl-indol-2-yl)-oct-1-en-3-on (5)

Herstellung analog **4**.

a) Ausb. 0,29 g (64%) **5** aus 0,30 g **4**.

b) Ausb. 0,35 g (72 %) **5** aus 0,32 g **4**; Schmp. (aus Ether/Petrolether) 129—131 °C; DC: CHCl<sub>3</sub>, Kieselgel F<sub>254</sub>, R<sub>f</sub> = 0,75; Gelbfärbung mit DNP<sub>H</sub>.

MS: *m/e* 269<sup>+</sup> (M<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1,45 (m, 9H; t, 3H), 2,82 (m, 4H), 7,23 (m, 4H), 8,61 (s, 1H), 7,12 (2H, AB-System, *J* = 16 Hz).

#### 1-[3-(2-Hydroxyethyl)-indol-2-yl]-oct-1-en-3-on (**6**)

Um die rasch eintretende Zersetzung von **3** zu umgehen, wird der bei der Oxidation von **3** erhaltene Rückstand nach Abdestillieren des Lösungsmittels sofort in 0,7 ml Wasser suspendiert. Man tropft zu dieser Suspension 0,12 g (0,001 mol) Heptan-2-on, versetzt mit 0,23 ml 1N-KOH und erhitzt 4 h am Wasserbad. Die weitere Aufarbeitung erfolgt analog **4**. Ausb. 0,048 g (65 %) **6**.

MS: *m/e* 285<sup>+</sup> (M<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1,27 (m, 9H), 2,60 (t, 2H), 3,00 (t, 2H), 3,45 (s, 1H), 3,86 (t, 2H), 7,26 (m, 4H), 8,56 (s, 1H), 7,03 (2H, AB-System, *J* = 16 Hz).

#### 1-(Indol-3-yl)-oct-1-en-3-ol (**7**)

Zu einer auf —5° gekühlten Lösung von 0,025 g (0,0001 mol) **4** in 1 ml CHCl<sub>3</sub>/2-Propanol (1/1) tropft man eine ebenfalls auf —5° gekühlte Lösung von 0,038 g (0,001 mol) NaBH<sub>4</sub> in 2 ml H<sub>2</sub>O/2-Propanol (1/1). Nachdem das Reaktionsgemisch Zimmertemperatur erreicht hat, gibt man 5 ml H<sub>2</sub>O hinzu und schüttelt mit Et<sub>2</sub>O aus. Die etherischen Auszüge werden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und mittels präparativer Dünnschichtchromatographie gereinigt. Ausb. 0,024 g (96 %) **7**; DC: CHCl<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> = 2/3, Kieselgel F<sub>254</sub>, R<sub>f</sub> = 0,80.

MS: *m/e* 243<sup>+</sup> (M<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1,40 (m, 11H; s, 1H), 7,25 (m, 4H), 8,35 (s, 1H), 6,64 (d, 1H, ABX-System), 6,15 (dd, 1H), 4,32 (m, 1H, *J*<sub>AB</sub> = 16 Hz), *J*<sub>BX</sub> = 6 Hz).

#### 1-(3-Ethyl-indol-2-yl)-oct-1-en-3-ol (**8**)

Herstellung aus 0,02 g (0,00007 mol) **5** analog **7**. Ausb. 0,018 g (94 %) **8**; DC: CHCl<sub>3</sub>, Kieselgel F<sub>254</sub>, R<sub>f</sub> = 0,80.

MS: *m/e* 271<sup>+</sup> (M<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1,23 (m, 11H; t, 3H), 2,75 (q, 2H), 7,15 (m, 4H), 7,81 (s, 1H), 6,62 (d, 1H, ABX-System), 5,78 (dd, 1H), 4,35 (m, 1H, *J*<sub>AB</sub> = 16 Hz, *J*<sub>BX</sub> = 6 Hz).

Für die Aufnahme der Massenspektren danken wir Herrn Ing. H. Begutter und Herrn W. Deimbacher.

### Literatur

- <sup>1</sup> M. Pailer und H. Gutwillinger, Mh. Chem. **108**, 653 (1977).
- <sup>2</sup> M. Pailer und H. Gutwillinger, Mh. Chem. **108**, 1059 (1977).
- <sup>3</sup> M. Pailer und I. Schläger, Mh. Chem. **109**, 313 (1978).
- <sup>4</sup> W. I. Taylor, Helv. Chim. Acta **33**, 165 (1950).
- <sup>5</sup> F. E. King und P. L. Ecuyer, J. Chem. Soc. **1934**, 1903.
- <sup>6</sup> W. J. Brehm, J. Amer. Chem. Soc. **71**, 3541 (1949).
- <sup>7</sup> V. Franke und E. Röder, Arch. Pharm. **310**, 975 (1977).
- <sup>8</sup> A. Buzas und C. Herisson, Synthesis **129** (1977).