

Regioselektive Zinn(II)chlorid-induzierte N-Aralkoxy-alkylierung am 2,3-Dimethylindol

Kurze Mitteilung

Ulf Pindur* und Erich Schiffl

Fachbereich Pharmazie, Universität Mainz, D-6500 Mainz,
Bundesrepublik Deutschland

(Eingegangen 7. Juli 1986. Angenommen 25. August 1986)

*Regioselective Tin(II) Chloride-induced N-Aralkoxy-alkylation
at 2,3-Dimethylindole (Short Communication)*

2,3-Dimethylindole (**1**) reacts by tin(II)chloride catalysis with arylaldehydes in dichloromethane, which contains 0.2% ethanol, regioselectively to the indol-1-yl-aryl-ethoxy-methanes **3 a**, **3 b**.

[*Keywords: N-Aralkoxy-alkylation of 2,3-Dimethylindole; Tin(II) Chloride as Catalyst*]

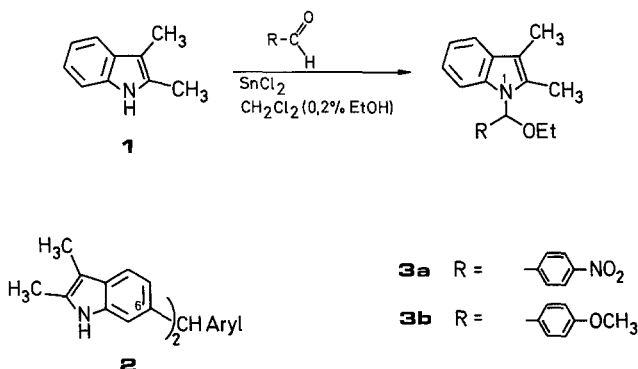
Einleitung

Regioselektive elektrophile Substitutionen an Indolen sind unter synthetischem und mechanistischem Aspekt von erheblichem Interesse und spielen vor allem bei der Synthese von Naturstoffen und physiologisch aktiven Verbindungen eine besondere Rolle [1—3]. Im Rahmen unserer Studien zur Indolsubstitution berichten wir hier über eine neue regioselektive Funktionalisierung von 2,3-Dimethylindol (**1**) mit Arylaldehyden.

Ergebnisse und Diskussion

Unsere Studien haben gezeigt, daß Reaktionsmedium und Katalysatortyp bei der Umsetzung von **1** mit Arylaldehyden das Produktspektrum signifikant beeinflussen. So stellten wir fest [4, 5], daß **1** mit zahlreichen Aryl- und Hetarylaldehyden in Chlorwasserstoff-haltigem Methanol und auch in HBF₄/Dichlormethan regioselektiv die Bisindolyarylmethane **2**

bildet. Wird nun **1** z. B. mit 4-Nitro- oder 4-Methoxybenzaldehyd in Dichlormethan und mit einem Überschuß an Zinn(II)chlorid versetzt, so erhält man neben nicht umgesetztem Edukt **1** ausschließlich die Arylether **3a** bzw. **3b**. Dieses zunächst unerwartete Reaktionsergebnis (Ethoxyverbindung!) ist auf das verwendete Lösungsmittel zurückzuführen, welches handelsüblich mit 0.2% Ethanol stabilisiert ist. Eine Erhöhung des Ethanolanteils über 2% in der Reaktionsmischung begünstigt die Bildung



der Methane vom Typ **2**. Die Entstehung der Ether **3** in Dichlormethan ist auf einen selektiven Angriff des Arylaldehyds am N1-Atom von **1** zurückzuführen, wobei die eingesetzte *Lewis*-Säure sicher durch Komplexierung an den Heteroatomen im Reaktionsbereich der beiden Reaktanten einen Orientierungseffekt ausübt. Das im ersten Schritt entstehende Indolylaryl-carbenium-Ion unterliegt schließlich einer Ethanolyse zu **3a** bzw. **3b**.

Die Konstitutionen der neuen Indolderivate konnten in erster Linie durch die 400-MHz-¹H-NMR-Spektroskopie gesichert werden, wobei erwartungsgemäß die Diastereotopie der CH₂-Kerne der Ethylfunktion spektroskopisch voll aufgelöst wird.

Weitere Untersuchungen in größerem Rahmen lehren, daß SnCl₂-katalysierte Aralkylierungen auch an 3-Alkylindolen und 2,3-unsubstituierten Vertretern im überwiegend aprotischen Solvens (CH₂Cl₂, CCl₄) mit hoher N1-Präferenz verlaufen, so daß dieses Verfahren für die Indolfunktionalisierung von allgemeinerer Bedeutung ist [6].

Experimenteller Teil

Schmp.: *Tottoli*-Apparat (Büchi), nicht korrigiert. Säulenchromatographie: Kieselgel 60 (Merck). 400-MHz-¹H-NMR-Spektren: Bruker WL 400. Massenspektren: Varian MAT (70 eV). CHN-Analysen: Carlo Erba Strumentazione.

Allgemeine Vorschrift zur Arethoxyalkylierung von 2,3-Dimethylindol (1)

1.45 g (0.01 mol) **1** und 0.01 mol Arylaldehyd werden in 50 ml Dichlormethan (enthält 0.2% Ethanol) gelöst und mit 18 g (0.08 mol) Zinn(II)chlorid $\times 2\text{H}_2\text{O}$ versetzt. Man rührt bei RT 75 min lang, saugt dann vom Katalysator ab und wäscht mit Dichlormethan nach. Das Filtrat wird zur Trockne eingeeengt und der Rückstand sc aufgetrennt (Elutionsm.: *n*-Hexan/Essigsäureethylester 8:2).

(2,3-Dimethylindol-1-yl)-(4-nitrophenyl)-ethoxy-methan (3a)

Ausb.: 350 mg, hellgelbe Kristalle, Schmp. 100—101 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 1.26 (t, $J = 7$ Hz, 3 H, OCH_2CH_3), 2.22 (s, 3 H, CH_3), 2.25 (s, 3 H, CH_3), 3.48 (q, $J = 7$ Hz, 1 H, OCH_2-), 3.60 (q, $J = 7$ Hz, 1 H, OCH_2-), 6.63 (s, 1 H, Methin-H), 7.03—7.13 (m, 2 H, C5-H/C6-H), 7.22 (dd, 1 H, C7-H), 7.40 (d, $J = 8.5$ Hz, 2',6'-4-Nitrophenyl-H), 7.52 (dd, 1 H, C4-H), 8.13 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H, 3',5'-4-Nitrophenyl-H). MS: m/e 324 (25%), 152 (100%).

$\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$ (324.4). Ber. C 70.35 H 6.16 N 8.63.
Gef. C 70.30 H 6.45 N 8.45.

(2,3-Dimethylindol-1-yl)-(4-methoxyphenyl)-ethoxy-methan (3b)

Ausb.: 400 mg, farblose Kristalle, Schmp. 98—99 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 1.25 (t, $J = 7$ Hz, 3 H, OCH_2CH_3), 2.21 (s, 3 H, CH_3), 2.28 (s, 3 H, CH_3), 3.50 (q, $J = 7$ Hz, 1 H, OCH_2-), 3.60 (q, $J = 7$ Hz, 1 H, OCH_2-), 6.12 (s, 1 H, Methin-H), 6.75 (d, $J = 9$ Hz, 2 H, 2',6'-4-Methoxyphenyl-H), 7.00 (d, $J = 9$ Hz, 2 H, 3',5'-4-Methoxyphenyl-H), 7.04—7.14 (m, 2 H, C5-H/C6-H), 7.21 (dd, 1 H, C7-H), 7.51 (dd, 1 H, C4-H). MS: m/s 309 (20%), 202 (100%).

$\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_2$ (309.41). Ber. C 77.64 H 7.49 N 4.53.
Gef. C 77.55 H 7.21 N 4.69.

Literatur

- [1] *Remers WA* (1972) In: *Houlihan WJ* (ed), *Indoles*, pt 1, Wiley-Interscience, New York London; *Remers WA* (1979) In: *Houlihan WJ* (ed), *Indoles*, pt 3, Wiley-Interscience, New York London; *Saxton JE* (1983) In: *Indoles*, pt 4, Wiley-Interscience, New York London; *Livingstone R* (1984) In: *Ansell MF* (ed) *Rodd's chemistry of carbon compounds*, vol IV, suppl A, Elsevier, Amsterdam
- [2] *Pindur U, Akgün E* (1984) *Chem Ztg* 108: 371
- [3] *Dittmann K, Pindur U* (1986) *Heterocycles* 24: 1079
- [4] *Schiffel E, Pindur U* (1986) *J Heterocyclic Chem* 23: 651
- [5] *Pindur U, Schiffel E* *Monatsh Chem im Druck*
- [6] *Pindur U, Dittmann K*, Publikation in Vorbereitung; *Dittmann K*, geplante Dissertation, Universität Würzburg