

HETERO-COPE-UMLAGERUNGEN - II¹
EINFACHE UND FLEXIBLE SYNTHESEN FÜR 2-SUBSTITUIERTE INDOLE

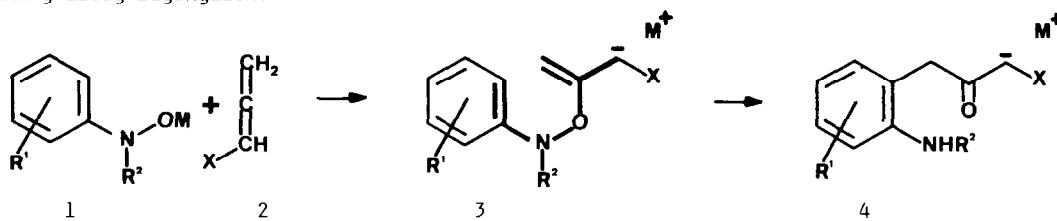
Siegfried Blechert

Institut für Organische Chemie der Universität Hannover, Schneiderberg 1 B, D-3000 Hannover 1

Abstract: The reaction of N-phenylhydroxylamine derivatives with electron withdrawing allenes gives *o*-alkylated anilines, which can further react to form 1,2-disubstituted indoles. 2-Substituted indoles are directly obtainable from reaction with N-phenyl-nitrones.

Indole sind wichtige Synthesebausteine zur Darstellung verschiedener Naturstoffe und pharmakologisch interessierender Substanzen.² Zur Synthese substituierter Indole ist eine Vielzahl von Verfahren bekannt.³ Die gezielte Darstellung 2-substituierter Verbindungen ist häufig problematisch. Ein einfacher und variabler Weg zu 2-substituierten Indolen, die Funktionalitäten mit hohem synthetischen Potential enthalten können, wäre eine wünschenswerte Ergänzung der relativ wenigen bekannten Methoden.⁴

Aus diesem Grund interessierte uns ein Verfahren, bei dem, ausgehend von gut zugänglichen Arenen, eine funktionalisierte Acetonylseitenkette via Hetero-Cope-Umlagerung in die ortho-Stellung eines Anilinderivats eingeführt werden kann.⁵ Produkte des Typs 4 sollten sich leicht in Indole überführen lassen. Hydroxylaminderivate 1 sind durch Reduktion von Nitroarenen⁶ und selektive N-Acylierung⁷ oder N-Alkylierung⁸ darstellbar. Allene sind auf verschiedenen Wegen mannigfaltig zugänglich.⁹



Bei einem exemplarischen Ansatz wurde die Hydroxamsäure 1 (5 mmol) in 30 ml trockenem Tetrahydrofuran bei Raumtemperatur in das Natriumsalz überführt und unter Eiskühlung und heftigem Rühren mit einer Lösung (5 mmol, 5 ml THF) des Phenylsulfonylpropadiens 2 versetzt. Nach 10 min goß man den Reaktionsansatz auf Wasser, säuerte mit verd. HCl an und extrahierte mit 300 ml CH₂Cl₂. Die eingeeengte organische Phase wurde an Kieselgel chromatografiert (CH₂Cl₂/3% CH₃OH) und lieferte mit 90% Ausbeute das 2-substituierte Anilid 4 in Form farbloser Kristalle vom Schmp. 140°C. ¹H NMR (CDCl₃, 90 MHz) δ 8.0-7.4 (6H,m), 7.10 (1H,dd,J = 8 Hz, J = 1.5 Hz), 6.98 (1H,d,J = 1.5 Hz), 4.20 (2H,s), 3.95 (2H,s), 2.30 (3H,s), 2.15 (3H,s). IR (KBr) 3280, 1720, 1650 cm⁻¹. MS (70 eV,120°C) m/e 345 (M⁺,17%), 303 (7), 204 (58), 162 (56), 149 (60), 67 (100).

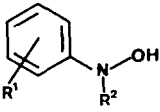
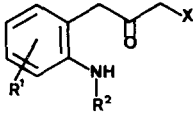
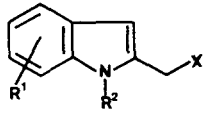
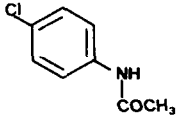
Die Hetero-Cope-Umlagerung des plausiblen Intermediats 3 erfolgt auch bei -20°C innerhalb weniger Minuten. Als Ursache für die milden Reaktionsbedingungen sind ebenso wie bei anderen Beispielen¹⁰ die schwache N-O Bindung sowie die Bildung einer C=O Bindung anzusehen. Eine

zusätzliche Triebkraft sollte hier jedoch auch das in der 2-Position enthaltene Carbanion ausüben. In Analogie zu den anionischen Oxy-Cope-Umlagerungen von Evans¹¹ ist von diesem π -Donor ein reaktionsbeschleunigender Effekt zu erwarten. Carbanionenbeschleunigte Cope-Umlagerungen sind bekannt.¹² Bei Verwendung verschiedener Kationen (Li^+ , Na^+ , K^+) stellten wir keine großen Unterschiede der Reaktionsgeschwindigkeiten fest.

Löste man 6 bei 80°C in HCOOH und destillierte nach 5 min das Lösungsmittel im Vakuum ab, so erhielt man das dünnschichtchromatografisch und spektroskopisch einheitliche N-Acylindol 7. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 90 MHz) δ 7.8-7.3 (7H,m), 2.13 (1H,dd, $J = 9$ Hz, $J = 1.5$ Hz), 6.55 (1H,s), 5.12 (2H,s), 2.58 (3H,s), 2.42 (3H,s). IR (CHCl_3) 1700 cm^{-1} . MS (70 eV, 90°C) m/e 327 (M^+ , 1%), 285 (0.5), 186 (30), 144 (100). UV (CH_3OH) λ_{max} 246, 270, 295, 305 nm.

Auf die Isolierung des Ketons kann verzichtet werden. Die Indolsynthese läßt sich somit auch im Eintopfverfahren durchführen. Neutralisiert man nach der Zugabe des Allens mit HCOOH , destilliert das Lösungsmittel ab und behandelt anschließend mit HCOOH , so erhält man nach der Chromatografie an Kieselgel 9 in Form farbloser Kristalle vom Schmp. 126°C.

Tabelle 1

Hydroxylaminderivat	acceptorsubst.Allen	Anilinderivat	Indolderivat
			
<u>5</u> $\text{R}^1 = 4\text{-CH}_3$ $\text{R}^2 = \text{COCH}_3$	<u>2</u> $\text{X} = \text{SO}_2\text{Ph}$	<u>6</u> $\text{R}^1 = 4\text{-CH}_3$ (90%) $\text{R}^2 = \text{COCH}_3$ $\text{X} = \text{SO}_2\text{Ph}$	<u>7</u> $\text{R}^1 = 5\text{-CH}_3$ (95%) $\text{R}^2 = \text{COCH}_3$ $\text{X} = \text{SO}_2\text{Ph}$
<u>8</u> $\text{R}^1 = \text{H}$ $\text{R}^2 = \text{CO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$	<u>2</u>		<u>9</u> $\text{R}^1 = \text{H}$ (80%) $\text{R}^2 = \text{CO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$ $\text{X} = \text{SO}_2\text{Ph}$
<u>10</u> $\text{R}^1 = \text{H}$ $\text{R}^2 = \text{C}_2\text{H}_5$	<u>2</u>		<u>11</u> $\text{R}^1 = \text{H}$ (80%) $\text{R}^2 = \text{C}_2\text{H}_5$
<u>12</u> $\text{R}^1 = 3\text{-OH}$	<u>2</u>	<u>13</u> $\text{R}^1 = 3\text{-OH}$ (50%) $\text{R}^2 = \text{COCH}_3$ $\text{X} = \text{SO}_2\text{Ph}$	
<u>5</u>	<u>14</u> $\text{X} = \text{PO}(\text{OC}_2\text{H}_5)_2$	<u>15</u> $\text{R}^1 = 4\text{-CH}_3$ (90%) $\text{R}^2 = \text{COCH}_3$ $\text{X} = \text{PO}(\text{OC}_2\text{H}_5)_2$	<u>16</u> $\text{R}^1 = 5\text{-CH}_3$ (95%) $\text{R}^2 = \text{COCH}_3$ $\text{X} = \text{PO}(\text{OC}_2\text{H}_5)_2$
<u>17</u> $\text{R}^1 = 4\text{-Cl}$	<u>18</u> $\text{X} = \text{SOCCl}_3$	<u>19</u> 	

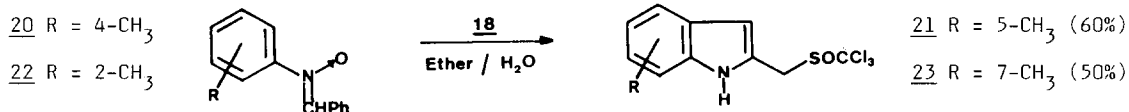
Die Indolisierung erfolgt spontan, wenn anstelle der N-acylierten N-alkylierte Phenylhydroxylamine eingesetzt werden. Somit sollten auf diese Weise auch verschiedene 1,2-disubstituierte Indole darstellbar sein. Die Deprotonierung wird hier vorteilhafter mit Methyllithium (1.6n, Ether) bei -20°C in THF durchgeführt. Nach Zugabe des Allens läßt man auf Raumtemperatur erwärmen und neutralisiert mit HCOOH. Durch Chromatografie erhält man 11 in Form feiner Nadeln vom Schmp. 151°C .

Die untersuchten Umlagerungen an unsymmetrisch substituierten Arenen verlaufen regioselektiv. Als ein Beispiel sei hier nur die Umsetzung des sauerstoffempfindlichen Phenols 12 angeführt, die zum kristallinen Keton 13 (Schmp. 180°C) führt. $^1\text{H NMR}$ ($[\text{D}_6]$ DMSO, 90 MHz) δ 9.39 (1H,s), 9.10 (1H,s), 7.96-7.50 (5H,m), 6.86 (1H,d,J = 8 Hz), 6.81 (1H,d,J = 2 Hz), 6.51 (1H,dd,J = 8 Hz, J = 2 Hz), 4.63 (2H,s), 3.74 (2H,s), 1.95 (2H,s). Das zweite o-Isomere wird lediglich als Nebenprodukt gebildet.

Die Methode ist auch hinsichtlich des einsetzbaren acceptorsubstituierten Allens flexibel. Für präparativ interessant hielten wir das Phosphonat 15. Mit guten Ausbeuten sind daraus β -Ketophosphonate, wie z.B. 15 (Öl), erhältlich. Die Cyclisierung zum Indol 16 (Öl) durch Erhitzen in Ameisensäure (5 min, 80°C) gelingt auch hier problemlos. Es sei darauf hingewiesen, daß man bei der Reaktion ein deprotoniertes Hydroxylaminderivat einsetzt. Nach Addition und Hetero-Cope-Umlagerung liegt somit das Anion eines β -Ketophosphonats vor. Die Methode eröffnet damit auch im Prinzip die Möglichkeit, Olefinierungsreaktionen im Eintopfverfahren durchzuführen.

Unter den verschiedenen Allenen, die wir in diese Additions- und Umlagerungsreaktionen einsetzten, erwies sich das aus Propargylalkohol und Perchlormethylmercaptan einfach darstellbare (1,2 Propadienyl)(trichlormethyl)sulfoxid 18 als ungeeignet. Bei der Umsetzung mit 17 erhielten wir lediglich das Acetanilid 19. Zum Erfolg führten hier jedoch andere N-Phenylhydroxylaminderivate.

Die Reaktion eines acceptorsubstituierten Allens mit einem N-Phenylnitron könnte entweder durch Addition an den Sauerstoff¹³ oder aber durch 1,3 dipolare Cycloaddition zu einem Hetero-Cope-System mit zentraler N-O Bindung führen. Derartige Umsetzungen wurden bisher nicht beschrieben.¹⁴ Das Nitron 20 (3.0 mmol) und das Allen 18 (3.6 mmol) wurden bei 0°C in 100 ml mit H_2O gesättigtem Diethylether gerührt. Nach 3 h fiel ein kristalliner Niederschlag aus. Es wurde im Vakuum bei 0°C auf ein Volumen von ca. 20 ml eingengt, das schwer lösliche Indol 21 abfiltriert, mit wenig Ether gewaschen und im Vakuum getrocknet (Ausb. 60%). Die Mutterlauge enthält Benzaldehyd. 21 ist eine thermisch labile Verbindung, die sich bereits bei $40 - 50^{\circ}\text{C}$ zersetzt (Violett-färbung). $^1\text{H NMR}$ ($[\text{D}_6]$ DMSO, 90 MHz) δ 11.32 (1H,s,breit), 7.30 (1H,s,breit), 7.26 (1H,d,J = 8 Hz), 6.93 (1H,dd,J = 8 Hz, J = 1.5 Hz), 6.50 (1H,d,J = 1.5 Hz), 4.84 (1H,d, J = 13 Hz), 4.20 (1H,d,J = 13 Hz), 2.34 (3H,s). MS (70 eV, 100°C) m/e 309 (M^+ , 0.5%), 144 (100). UV (CH_3OH) λ_{max} 230, 282, 295 nm. Zur Reindarstellung von 23 wurde eine zusätzliche rasche Chromatografie an Kieselgel durchgeführt. Über diesen zweiten Weg sind somit auch diverse N-H Indole direkt darstellbar.



LITERATUR und ANMERKUNGEN:

- ¹ R.Höfelmeier und S.Blechert, Angew.Chem. **94**, 375 (1982).
- ² R.T.Brown, J.A.Joule und P.G.Sammes in "Comprehensive Organic Chemistry", D.H.R.Barton und W.D.Ollis, Herausg., Vol.4, Pergamon Press, Oxford 1979, S.411; J.P.Kutney in "Total Synthesis of Natural Products", J.ApSimon, Herausg., Vol.3, Wiley-Interscience, New York 1977; L.R.Smith in "Heterocyclic Compounds", W.H.Houlihan, Herausg., Vol.25, Wiley-Interscience, New York 1972, S.65.
- ³ B.Robinson, "The Fischer Indol Synthesis", Wiley-Interscience, New York 1982, und dort zit.Lit.
- ⁴ z.B.: M.L.Corre, A.Hercouet und H.L.Baron, J.C.S.Chem.Comm., 14 (1981); I.Saito, T.Morii, S.Matsugo und T.Matsuura, J.C.S.Chem.Comm., 977 (1982); M.Vedachalam, M.Mohan und P.C.Srinivasan, Tetrahedron Lett., 3531 (1983); P.A.Wender und A.W.White, Tetrahedron **22**, 3767 (1983).
- ⁵ Derartige o-Alkylierungen wurden durch Erhitzen der O-Acetoacetyllderivate von N-Arylhdroxamsäuren bereits durchgeführt: R.M.Coates und I.M.Said, J.Am.Chem.Soc. **99**, 2355 (1977); K.Mohri, Y.Oikawa, K.Hirao und O.Yonemitsu, Heterocycles **19**, 515 (1982).
- ⁶ B.Zeeh und H.Metzger in "Methoden der Organischen Chemie", Houben-Weyl-Müller, Bd.10/1, Thieme-Verlag, Stuttgart 1971.
- ⁷ V.K.Gupta und S.G.Tandon, J.Indian Chem.Soc. **46**, 831 (1969).
- ⁸ G.E.Utzinger und F.A.Regenass, Helv.Chim.Acta **37**, 1885 (1954).
- ⁹ M.Murray in "Methoden der Organischen Chemie", Houben-Weyl-Müller, Bd.5/2, Thieme-Verlag, Stuttgart 1977.
- ¹⁰ z.B.: E.Winterfeldt, W.Krohn und H.U.Stracke, Chem.Ber. **102**, 2346 (1969); B.S.Thygarajan, J.B.Hillard, K.V.Reddy und K.C.Majumdar, Tetrahedron Lett., 1999 (1974); T.Sheradsky, E.Nov, S.Segal und A.Frank, J.C.S.Perkin Trans.I, 1827 (1977); R.M.Coates und Ch.W.Hitchins, J.Org.Chem. **44**, 4742 (1979).
- ¹¹ D.H.Evans und J.V.Nelson, J.Am.Chem.Soc. **102**, 774 (1980).
- ¹² z.B.: D.Cooper und S.Trippett, J.C.S.Perkin Trans.I, 2127 (1981); S.E.Denmark und M.A.Harmata, J.Am.Chem.Soc. **104**, 4972 (1982).
- ¹³ Ein derartiger Mechanismus wurde bei der Reaktion eines N-Arylnitrons mit einem Keton, die zum Oxindol führt, vorgeschlagen: R.N.Pratt, D.P.Stockes, G.A.Taylor und P.C.Brookes, J.Chem.Soc.[C], 2086 (1968).
- ¹⁴ Bekannt sind Umsetzungen mit Allen sowie alkylsubstituierten Allenen: J.J.Tufariello, Sk.Asrof Ali und H.O.Klingele, J.Org.Chem. **44**, 4213 (1979).

(Received in Germany 2 December 1983)