

PHOSPHINDOLE

Eine allgemeine, einfache Synthese

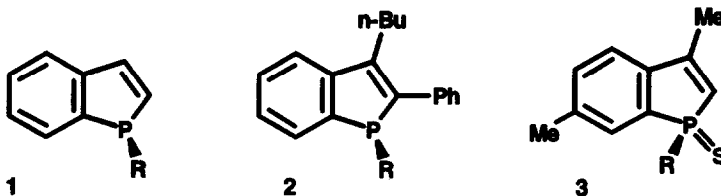
G. Märkl*, G.Y. Jin, K.-P. Berr

Institut für Organische Chemie der Universität Regensburg, Universitätsstr. 31, D-8400 Regensburg.

Summary: A first simple and general synthesis of phosphindoles by intramolecular cyclisation of secondary o-phosphinotolanes is described.

Für die Synthese der Phosphindole **1**, den Elementhomologen der Indole, gibt es bis heute keine allgemeinen Methoden¹⁾. Der "Grundkörper", das 1-Phenylphosphindol (**1**, R = C₆H₅) wurde 1970 von T.H. Chan und L.T.L. Wong über eine Diels-Alder-Reaktion von trans,trans-1,4-Diacetoxybutadien mit 1-Phenyl-2-phospholen-1-oxid dargestellt²⁾.

Die elegante Synthese von 3-n-Butyl-2-phenyl-1R-phosphindolen **2** durch Reaktion von Tolan mit 2 Mol n-BuLi zu bifunktionellen Lithiumorganylen und deren Umsetzung mit RPCl₂ nach M.D. Rausch und L.P. Klemann³⁾ ist ausschließlich auf **2** beschränkt. Nach unseren Befunden reagiert Tolan nicht mit PhLi, t-BuLi, MeLi, umgekehrt reagieren die von uns untersuchten substituierten Tolane auch nicht mit n-BuLi⁴⁾.

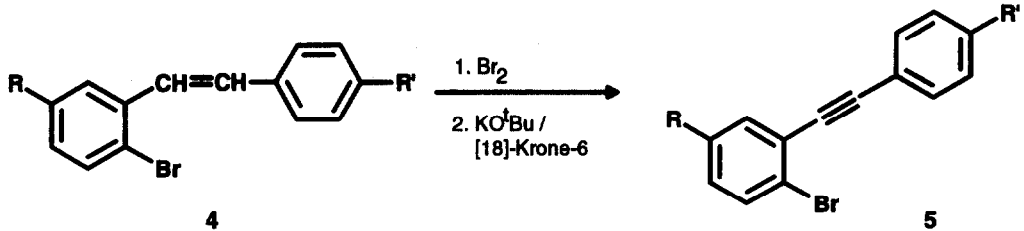


Auch die Phosphindolsynthesen von A.N. Hughes und Mitarb.⁵⁾ wie die dimerisierende Diels-Alder-Reaktion von 3-Methylphospholsulfid und Thermolyse des Dimeren zum Phosphindolsulfid **3**⁶⁾ und die Photocyclisierung phosphinsubstituierter Tolane nach W. Winter und Mitarb.⁷⁾ sind ebenfalls Spezialfälle.

Wir berichten hier über eine erste, allgemeine Synthese von 2-Arylphosphindolen, die sich anlehnt an die kürzlich von uns beschriebene Synthese von Silaindenen⁸⁾. Die 2-Arylphosphindole sind von besonderem Interesse, da entsprechend substituierte 2-Arylindole, z.B. 2-(4'-Hydroxyphenyl)-3-alkyl-5-hydroxyindole bzw. deren Bisacetylderivate eine Hemmung, z.T. sogar eine Rückbildung des DMDA-induzierten, hormon-

abhängigen Mammarycarcinoms und des Prostatacarcinoms der Ratte bewirken und auch eine antineoplastische Wirkung auf menschliche Mammatumors- und Prostatacarcinomzellen haben ⁹⁾.

Die Synthese geht aus von den o-Bromstilbenen **4** ¹⁰⁾, die nach Bromaddition zu den Stilbendibromiden mit KO^tBu/[18]-Krone-6 in Benzol mit 90-96-proz. Ausb. zu den Bromtolanen **5** dehydrobromiert werden:



a, R = R' = H; **b**, R = OMe, R' = H; **c**, R = H, R' = OMe; **d**, R = R' = OMe.

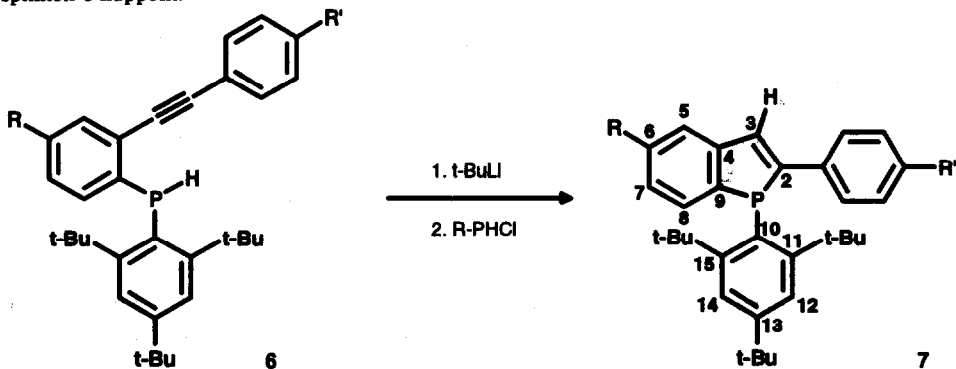
5a, Ausb. 96 %; Kp = 118 - 123 °C/0.01 Torr; ¹H-NMR, δ = 6.78 - 7.68 (m, Aryl-H); MS (70 eV), m/z = 340 ([M·HBr]⁺, 13 %), 258 (M⁺, 100 %), 178 ([C₆H₅ - C ≡ C - C₆H₅]⁺, 60 %); IR, 2240 cm⁻¹ (ν (C ≡ C));

5b, Ausb. 93 %; Kp = 138 - 142 °C/0.01 Torr; ¹H-NMR, δ = 6.62 - 7.72 (m, Aryl-H), 3.68 (s, OCH₃); MS, 370 ([M·HBr]⁺, 3 %), 288 (M⁺, 100 %); 258 ([M-CH₂O]⁺, 4 %); IR, 2220 cm⁻¹ (ν (C ≡ C));

5c, Ausb. 93 %, Fp = 85 - 87 °C (Methanol); ¹H-NMR, 6.70 - 7.75 (m, Aryl-H), 3.82 (s, OCH₃); IR, 2220 cm⁻¹ (ν (C ≡ C));

5d, Ausb. 91 %; Kp = 180 - 190 °C/0.01 Torr; ¹H-NMR, 6.58 - 7.58 (m, Aryl-H); 3.72, 3.68 (s, OCH₃); MS, 400 ([M·HBr]⁺, 4 %), 318 (M⁺, 100 %); 303 ([M-CH₃]⁺, 32 %); IR, 2220 cm⁻¹ (ν (C ≡ C));

Die Metallierung der o-Bromtolane **5** mit n-BuLi verläuft (analog dem Tolan ³⁾) partiell unter Addition von n-BuLi an die Dreifachbindung, MeLi kuppelt mit **5** überraschend direkt zu den o-Methyltolanen. Mit t-BuLi hingegen lassen sich die Bromtolane ohne Nebenreaktionen in die o-Lithiotolane überführen, die bei -78 °C → 25 °C (Reaktionszeit 12 h) mit 2,4,6-(Tri-tert-butyl)-phenylchlorphosphin zu den sekundären Phosphinen **6** kuppeln.



6a, Ausb. 56%, Fp = 158-160 °C (farblose Kristalle, CH₃CN); IR (KBr), ν (C \equiv C) = 2360 cm⁻¹, ν (P-H) = 2400 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃, 60 MHz), 6.28 ppm (d, J(P,H) = 235 Hz), 5.88 (d, 1H, ³J(P,H) = 7.70 Hz, Aryl-H); MS (70 eV), m/z = 454 (M⁺, 79%); 453 ([M-H]⁺, 83%); 439 ([M-CH₃]⁺, 49%); 397 ([M-C₄H₉]⁺, 10 %).

6b, Ausb. 59%, Fp = 167-170 °C (CH₃CN); ν (C \equiv C, P-H) = 2400 cm⁻¹; ¹H-NMR, 6.05 (d, J(P,H) = 230 Hz, P-H), 3.70 (s, OCH₃); MS, 484 (M⁺, 31%), 483 ([M-H]⁺, 24%), 469 ([M-CH₃]⁺, 22 %), 427 ([M-C₄H₉]⁺, 4 %), 245 ([M-C₁₈H₂₉]⁺, 33 %).

6c, Ausb. 50 %, Fp = 133-135 °C (EtOH); ν (C \equiv C) = 2220 cm⁻¹; ν (P-H) = 2400 cm⁻¹; ¹H-NMR, 6.20 ppm (d, J(P,H) = 236 Hz); 3.70 (s, OCH₃);

6d, hier liegt bereits eine Mischung mit dem Phosphindol **7d** vor.

Die sekundären Phosphine **6** cyclisieren partiell bereits bei der Chromatographie an Kieselgel **60**, der quantitative Phosphindol-Ringschluß zu **7** gelingt glatt unter Basenkatalyse mit gepulvertem KOH/[18]-Krone-6 in Benzol bei Raumtemperatur (Rkt.zeit 24 h). Die Bildung von **7** indiziert sich auch an der auftretenden starken, blauen Fluoreszenz.

7a, Ausb. 70%, Fp = 139-141 °C (schwach gelbe Kristalle, Ethanol); ¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz), 7.62 (d, ³J(P,H) = 7.6 Hz, H-3); 6.97 - 7.07 (m, 5H, Aryl-H); 7.17 - 7.33 (m, H-5, H-6); 7.44 (s, 3H, H-7, H-12/H-14); 7.71 (d, J(P,H) = 7.51 Hz, H-8); MS (70 eV), 454 (M⁺, 100%); 453 ([M-H]⁺, 58%); 439 ([M-CH₃]⁺, 49%); 209 ([M-C₁₈H₂₉]⁺, 9 %); ³¹P-NMR (CDCl₃/CHCl₃), δ = -13.92; UV (CHCl₃), λ_{\max} = 238 nm (ϵ = 42.500); 269 (27.300), 329 (21.800).

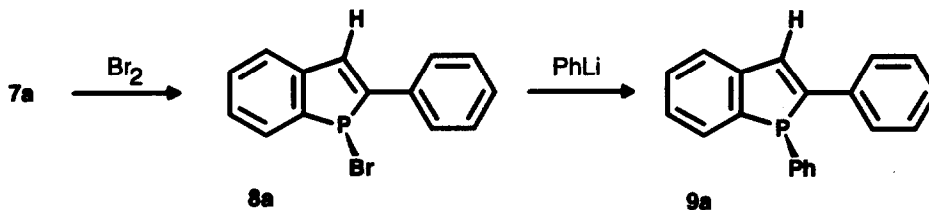
7b, Ausb. 70%, Fp = 169-170.5 °C (schwach gelbe Kristalle, Ethanol); ¹H-NMR, 7.60 (d, ³J(P,H) = 8.20 Hz, H-3); 7.41 (s, 2H, H-12/H-14), 7.38 (s, H-5), 7.16 (d, J(H,H) = 2.2 Hz, H-7), 6.86 (dd, ³J(P,H) = 8.4 Hz, H-8), 6.93 - 7.05 (m, 5H, Aryl-H), 3.86 (s, OCH₃); MS, 484 (M⁺, 100%); 483 ([M-H]⁺, 39%); 469 ([M-CH₃]⁺, 53%); 239 ([M-C₁₈H₂₉]⁺, 27%); ³¹P-NMR, δ = -15.74; UV (CHCl₃), λ_{\max} = 243 (57.600); 274 (65.000); 342 (56.700);

7c, Ausb. 78 %, Fp = 149-152 °C (farblose Kristalle, Ethanol); ¹H-NMR, 7.60 (d, ³J(P,H) = 7.41 Hz, H-3) 7.71 (d, ³J(P,H) = 7.4 Hz, H-8), 7.45 (s, H-12/H-14), 7.35 (s, H-5), 7.17-7.33 (dt, H-6/ H-7), 6.60 (d, J(H,H) = 8.9 Hz), 6.89 (d, J(H,H) = 8.9 Hz, AB-System, -C₆H₄OCH₃); 3.71 (s, OCH₃); MS, 484 (M⁺, 100%), 483 ([M-H]⁺, 41%), 469 ([M-CH₃]⁺, 52%), 239 ([M-C₁₈H₂₉]⁺, 7%); ³¹P-NMR, δ = -14.22; UV (CHCl₃), λ_{\max} = 242 (29.800), 271 (20.900), 337 (19.100).

7d, Ausb. 64 %, Fp = 182-183 °C (farblose Kristalle, Ethanol); ¹H-NMR, 7.62 (dd, J(P,H) = 8.39 Hz, J(H,H) = 1.75 Hz, H-3), 7.14 (d, H-5), 7.28 (d, J(H,H) = 11.1 Hz, H-7, H-8), 3.71 (s, 4-H₃CO-C₆H₄ in 2-Stellung), 3.87 (s, OCH₃ in 6-Stellung); MS, 514 (M⁺, 45 %), 499 ([M-CH₃]⁺, 38 %), 472 ([M-C₃H₆],

12 %), 269 ($[M-C_{18}H_{29}]^+$, 10 %); ^{31}P -NMR, $\delta = -15.67$; UV(CHCl₃), $\lambda_{max} = 244$ (sh 35.400); 273 (26.300); 342 (22.800).

Die Phosphindole **7** reagieren mit Brom (Dioxan-Br₂) in Chloroform unter Abspaltung des (2,4,6-Tri-tert-butyl)phenylrestes zu den 1-Bromphosphindolen **8**. Das so z. B. erhaltene 1-Bromphosphindol **8a** wurde nicht isoliert, sondern direkt mit PhLi zum 1,2-Diphenylphosphindol **9a** umgesetzt, Fp = 161-162 °C (Ethanol), Ausb. 46 % **8**):



Literatur

- 1) Siehe z. B. A.N. Hughes, C. Srivanavit, J. Heterocycl. Chem. **1970**, *7*, 1.
- 2) T.H. Chan, L.T.L. Wong, Can.J.Chem. **1971**, *49*, 530.
- 3) M.D. Rausch, L.P. Klemann, J.Am.Chem.Soc. **1967**, *89*, 5732; W. Egan, R. Tang, G. Zon, K. Mislow, *ibid.* **1971**, *93*, 6205.
- 4) Diplomarbeit A. Seidl, Universität Regensburg **1986**.
- 5) A.N. Hughes, K. Amornraksa, S. Phisithkul, V. Reutrakul, J.Heterocycl.Chem. **1976**, *13*, 65, 1937.
- 6) D.G. Holah, A.N. Hughes, D. Kleemola, J.Heterocycl.Chem. **1977**, *14*, 705.
- 7) W. Winter, Tetrahedron Lett. **1975**, *16*, 3913; Th. Butters, W. Winter, Chem. Ber. **1984**, *117*, 990.
- 8) G. Märkl, K.-P. Berr, Tetrahedron Lett. **1992**, *33*, 1601.
- 9) E. v. Angerer, J. Prekajac, J. Strohmeier, J.Med.Chem. **1981**, *24*, 1192; E. v. Angerer, J. Prekajac, M. Berger, Eur.J.Cancer. **1985**, *21*, 531; M.R. Schneider, C.-D. Schiller, A. Humm, E. v. Angerer, J. Cancer Res.Clin.Oncol. **1991**, *117*, 33.
- 10) K.-P. Berr, Dissertation **1990**, Universität Regensburg.

(Received in Germany 19 February 1993)