

E. Akgün, U. Pindur* und J. Müller

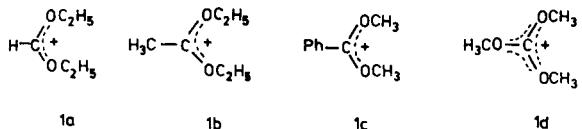
Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität,
Am Hubland, D-8700 Würzburg, West Germany
Eingegangen am 24 Januar 1983

By kinetic controlled reaction of alkoxy carbene ions **1a-1d**, generated in the medium, with the indoles **2a-2c** the methanes **3**, **4** or the ketones **5** and **6** are the single products. In the reaction with **1d** the minimum of reactivity is achieved. The experimental condition of the reactions allow an estimation of the reactivity of **1a-1d** and **2a-2c**.

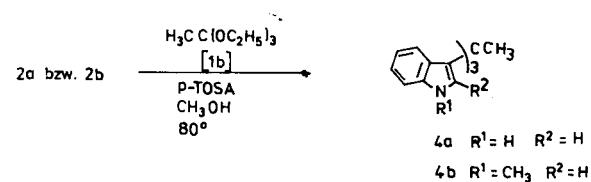
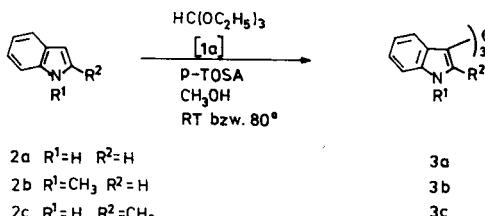
J. Heterocyclic Chem., **20**, 1303 (1983).

Einleitung.

Orthoester bilden unter wasserfreien Bedingungen in Gegenwart geeigneter Alkoxid-Acceptoren wie z.B. Brönsted- oder Lewis-Säuren Alkoxy carbene ions [1]. In der vorliegenden Arbeit werden die Ergebnisse einer Studie über das Reaktionsverhalten einiger Vertreter dieser Verbindungsklasse (**1a-1d**), im Reaktionsmedium erzeugt, gegenüber den Indolen **2a-2c** berichtet. Die Ionen **1** zählen zur Klasse ambidenter Kationen, deren chemische Eigenschaft im allgemeinen durch zwei Reaktionswege beschrieben wird [2]. In einer peripheren Reaktion kann **1** durch ein Nucleophil entalkyliert werden oder **1** addiert ein Nucleophil am Carbenium-Zentrum [2]. Der Einsatz guter Nucleophile und eine kinetisch kontrollierte Reaktionsführung begünstigen im allgemeinen eine Addition an **1**, da nach Voraussage durch die Störungstheorie die Grenzorbitalalterme das Reaktionsgeschehen überwiegend bestimmen [3]. Daraus läßt sich ableiten, daß bei den weichen Indolen **2a-2c** infolge der relativ hohen HOMO-Energie und der erhöhten Grenzelektronenpopulation an der C3-Position [3,4] mit zunehmender Härte der Elektrophile in der Reihenfolge **1a-1d** eine Reaktivitätsabnahme eintreten sollte.



Die Indole **2a-2c** reagieren am C 3 positionsselektiv [3] mit dem im Medium gebildeten Elektrophil **1a** glatt und fast quantitativ durch Angriff am Carbenium-Zentrum zu den stabilen Trisindolylmethanen **3a**, **3b** und **3c**, wobei das reaktivere Indol **2c** bereits bei RT voll umgesetzt wird. Bezieht man zur Reaktivitätsbetrachtung das empirische HSAB-Konzept ein, so handelt es sich in der kinetisch kontrollierten Reaktion von **2** mit **1a** um eine "weich-weich"-Beziehung. Als erstes Reaktionsprodukt bildet sich ein Indolylacetal, welches im protonensauren Milieu über das Bis(3-indolyl)-carbenium-Ion [6,7] mit den Nucleophilen **2** zu **3** weiterreagiert.



Ergebnisse und Diskussion.

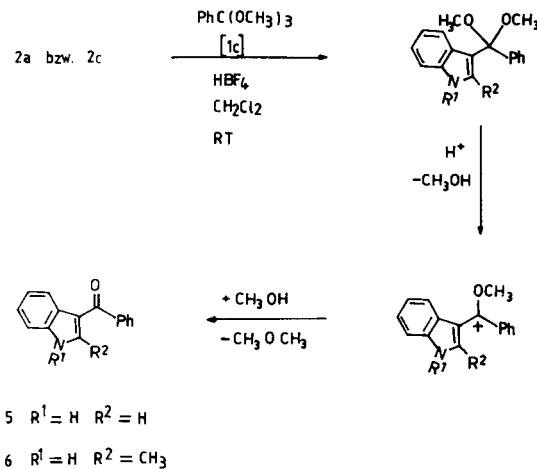
Die acyclischen Alkoxy carbene ions **1a-1d** wurden im Reaktionsmedium direkt aus den entsprechenden Orthoestern mit Tetrafluoroborsäure in Methylenchlorid oder mit *p*-Toluolsulfonsäure in Methanol unter wasserfreien Bedingungen erzeugt.

Der Säureeinsatz erfolgte nahezu stöchiometrisch bzw. katalytisch, um eine vorgelagerte Indol-C3-Protonierung und elektrophile Substitutionen zwischen **2** und protoniertem **2** weitgehend zu unterdrücken [5].

1b setzt sich analog, *in situ* erzeugt, mit **2a** und **2b** zu den Trisindolylethanen **4a** und **4b** um. Zur vollständigen Umsetzung ist Erhitzen am Rückfluß notwendig.

Die zunehmende Indol-Reaktivität in der Reihe **2a**, **2b** und **2c** [8,9] bei der Methanbildung wird in der Reaktion mit **1a** und **1b** durch die experimentellen Bedingungen der Reaktionsführung (Temperatur, Reaktionszeit) klar zum Ausdruck gebracht. **1a** und **2c** stellen die reaktivsten Partner dar. Sie setzen sich bei Raumtemperatur nach relativ kurzer Zeit glatt und fast quantitativ um.

Die Indole **2a** und **2c** reagieren mit dem Orthobenzoat nur noch in Gegenwart stöchiometrischer Mengen an Tetrafluoroborsäure in Methylenechlorid, da unter diesen Bedingungen eine relativ hohe Konzentration an **2c** im Medium gebildet wird. Das im Vergleich zu **1a** und **1b** stabilisiertere Elektrophil **1c** liefert jedoch keine Methane, sondern lediglich die stabilen Indolyl-aryl-Ketone **5** und **6**. Sie sind infolge erhöhter Unlöslichkeit im Reaktionsmedium in relativ guten Ausbeuten zugänglich. Der Reaktionsweg sollte primär über ein Indolylarylacetal zum resonanzstabilisierten Indolylphenylmethoxycarbonylum-Ion verlaufen. Entmethylierung dieses Kations liefert dann die stabilen Ketone **5** und **6** [2]. Die in dieser Umsetzung ausschließlich ablaufende Ketonbildung führen wir auf eine höhere Resonanzstabilisierung und auf eine stärkere sterische Abschirmung des kationischen Zwischenprodukts im Vergleich zu den Reaktionen mit **1a** und **1b** zurück. Der Angriff eines weiteren Indol-Nucleophils wird unterdrückt.



Das relativ harte Trimethoxycarbonyl-Ion **1d** führt infolge erhöhter thermodynamischer Stabilität mit den weichen Indolen **2a-2c** zu keinen präparativ faßbaren Produkten. Eine mögliche Konkurrenzreaktion wie Methylierung von **2** durch **1d** oder der Angriff von **2** am Carboxonium-Zentrum wird zugunsten einer schnellen Indol-C3-Protonierung unterdrückt. Diese Aussage wird durch die Isolierung von unveränderten **2a-2c** bzw. von Indoldimeren voll unterstützt.

Zusammenfassend lässt sich aus den experimentellen Befunden ableiten, daß mit zunehmender Einführung von kationen-stabilisierenden Gruppen in die Carboxonium-Ionen **1a-1d** unter kinetisch kontrollierten Bedingungen ein Anstieg der Reaktionsträgheit in der C-C-Verknüpfung eintritt. Die Reaktion mit **1d** demonstriert, daß unter den hier diskutierten experimentellen Bedingungen die Reaktivität gegenüber den Indolen ein Minimum erreicht hat.

EXPERIMENTELLER TEIL

Die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren wurden mit dem Spektrometer Yeol JNMC 60 H1, die $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren mit dem Gerät Bruker WM 400 registriert. Die Massenspektren wurden mit dem Spektrometer LKB 20 91 aufgenommen. Die CHN-Mikroanalysen sind mit dem Analysator Carlo Erba Strumentazione Mod. 1106 durchgeführt worden. Die Schmelzpunkte wurden in offener Kapillare mit dem Linström-Gerät ermittelt und sind unkorrigiert.

Tris-(3-indolyl)methan (**3a**).

Indol (2.34 g, 20 mmol) werden mit 0.98 g (6.66 mmol) Orthoameisensäuretriethylester unter Zusatz einer Spatelspitze *p*-Toluolsulfonsäure in 50 ml absolutem Methanol 5 Stunden bei 80° gerührt. Anschließend wird die Reaktionslösung mit Wasser versetzt und mit 10%iger Ammoniaklösung alkalisiert. Das gefällte Rohprodukt wird mit Wasser neutral gewaschen und aus 2-Propanol umkristallisiert, Ausb. 1.7 g (85%), farblose Kristalle Fp. 242-244° (2-Propanol) [10]; IR (Kaliumbromid): ν (cm $^{-1}$) 3430 (m), 3400 (s), 3050 (w), 2920 (w), 2850 (w), 1450 (s), 1415 (m), 1335 (m), 740 (s); $^1\text{H-NMR}$ (d_6 -Aceton): δ = 6.18 (CH, s, 1H), 6.6-7.6 (Arom H, m 15H), 9.6-9.9 (NH, br s, 3H).

Anal. Ber. für $C_{22}\text{H}_{18}\text{N}_3$ (361.44): C, 83.11; H, 5.25; N, 11.63. Gef.: C, 83.02; H, 5.40; N, 11.96.

Tris-(1-methyl-3-indolyl)methan (**3b**).

N-Methylindol (1.31 g, 10 mmol) werden mit 0.49 g (3.33 mmol) Orthoameisensäuretriethylester unter Zusatz einer Spatelspitze *p*-Toluolsulfonsäure in 25 ml absolutem Methanol 10 Minuten bei 70° gerührt. Der ausgefallte leicht orange gefärbte Niederschlag wird mit 10%iger Ammoniaklösung gewaschen. Das Produkt **3b** ist lediglich in Säuren etwas löslich (Rotfärbung), Ausb. 1.3 g (100%), farblose Kristalle Zers. ab 150°; IR (Kaliumbromid): ν (cm $^{-1}$) 3140 (w), 3060 (m), 2940 (m), 1615 (m), 1550 (m), 1485 (s), 1470 (s), 1425 (m), 1370 (s), 1330 (s), 740 (s); MS: (m/e) 403 (M $^+$), 271, 131.

Anal. Ber. für $C_{28}\text{H}_{25}\text{N}_3$ (403.52): C, 83.38; H, 6.19; N, 10.41. Gef.: C, 83.16; H, 6.15; N, 10.39.

Tris-(2-methyl-3-indolyl)methan (**3c**).

2-Methylindol (1.96 g, 15 mmol) werden mit 0.74 g (5 mmol) Orthoameisensäuretriethylester unter Zusatz einer Spatelspitze *p*-Toluolsulfonsäure in 25 ml absolutem Methanol 2 Stunden bei RT gerührt. Anschließend wird die Reaktionslösung in Wasser gegeben, mit 10%iger Ammoniaklösung alkalisch gemacht und das gefällte Rohprodukt mit Wasser neutral gewaschen. Die Umkristallisierung erfolgt aus viel 2-Propanol (ca. 600 ml). Ausb. 1.86 g (93%), schwach rosa gefärbte Kristalle (Luftoxidation) Zers. ab 330° (2-Propanol) [11]; IR (Kaliumbromid): ν (cm $^{-1}$) 3400 (s), 1460 (s), 1300 (m), 1220 (m), 1010 (m), 745 (s); $^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO): δ = 1.93 (CH₃, s, 9H), 6.1 (CH, s, 1H), 6.4-7.3 (Arom H, m, 12H), 10.5 (NH, s, 3H); MS: (m/e) 403 (M $^+$), 388, 257, 130.

Anal. Ber. für $C_{28}\text{H}_{25}\text{N}_3$ (403.52): C, 83.34; H, 6.25; N, 10.41. Gef.: C, 83.59; H, 6.44; N, 9.97.

Tris-(3-indolyl)ethan (**4a**).

Indol 2.34 g (20 mmol) werden mit 1.08 g (6.66 mmol) Orthoessigsäuretriethylester unter Zusatz einer Spatelspitze *p*-Toluolsulfonsäure in 25 ml absolutem Methanol bei 80° 3 1/2 Stunden lang gerührt. Die weitere Aufarbeitung erfolgt wie bei der Darstellung von **3c**. Das Rohprodukt wird über eine Kieselgelsäule chromatographiert (Elution mit Essigsäureethylester/n-Hexan 1:2). Ausb. 550 mg (22%), farblose Kristalle Zers. ab 150°; IR (Kaliumbromid): ν (cm $^{-1}$) 3420 (s), 3060 (w), 2990 (w), 1460 (s), 1420 (m), 1340 (m), 1100 (s), 1015 (m), 750 (s); $^1\text{H-NMR}$ (Deuteriochloroform): δ = 2.40 (CH₃, s, 3H), 6.5-7.7 (Arom H, NH, m, 18H); MS: (m/e) 375 (M $^+$), 360, 117.

Anal. Ber. für $C_{26}\text{H}_{21}\text{N}_3$ (375.30): C, 83.20; H, 5.60; N, 11.19. Gef.: C, 83.94; H, 5.76; N, 11.15.

Tris-(1-methyl-3-indolyl)ethan (**4b**).

N-methylindol 1.31 g (10 mmol) werden mit 0.54 g (3.33 mmol) Ortho-

essigsäuretriethylester unter Zusatz einer Spatelspitze *p*-Toluolsulfonsäure in 25 ml absolutem Methanol bei 80° 1 ½ Stunden gerührt. Das ausgefallene Rohprodukt wird filtriert und dreimal mit jeweils 25 ml Methanol gewaschen. Ausb. 1.3 g (94%), farblose Kristalle Fp. 272-273°; IR (Kaliumbromid): ν (cm⁻¹) 3060 (w), 3005 (m), 2960 (m), 1620 (m), 1490 (s), 1470 (s), 1375 (s), 1330 (s), 1110 (m), 740 (s); ¹H-NMR (d_6 -Aceton): δ = 2.40 (CH₃, s, 3H), 3.70 (CH₃N, s, 9H), 6.6-7.5 (Arom H, m, 15H); MS: (m/e) 417 (M⁺), 402, 131.

Anal. Ber. für C₂₉H₂₇N₃ (417.34): C, 83.20; H, 5.60; N, 11.19. Gef.: C, 82.91; H, 5.58; N, 11.21.

(3-Indolyl)-phenylketon (5).

Indol 1.17 g (10 mmol) werden mit 0.6 g (3.33 mmol) Orthobenzoesäuretrimethylester in 25 ml trockenem Methylenechlorid vorgelegt und bei RT langsam mit 10.4 ml (120 mmol) HBF₄- Etherat in 10 ml Methylenechlorid versetzt. Es wird noch 10 Minuten gerührt und der Säureüberschuß dreimal mit jeweils 25 ml *n*-Hexan durch Dekantieren entfernt. Nach Versetzen der Methylenechlorid-Phase mit 50 ml Ether fällt ein rotgefärbtes Produkt aus, welches aus Methanol umkristallisiert wird. Ausb.: 650 mg (89.6% bezogen auf Orthoester), schwach rot gefärbte blättchenförmige Kristalle Zers. ab 215° (Methanol); IR (Kaliumbromid): ν (cm⁻¹) 3200-2800 (s, breit), 1580 (s), 1550 (s), 1505 (s), 1480 (s), 1415 (s), 1300 (m), 1200 (s), 1130 (m), 1065 (m); ¹H-NMR (d_6 -DMSO): δ = 7.0-8.5 (Arom H, m, 10H), 11.8-12.1 (NH, br s, 1H); ¹³C-NMR (d_6 -DMSO): δ = 110.2, 113.4, 119.7, 119.9, 121.1, 124.4, 126.3, 126.4, 128.9, 133.4, 134.9, 138.8, 188.1 (C=O); MS: (m/e) 221 (M⁺), 144, 116, 77.

Anal. Ber. für C₁₅H₁₁NO (221.17): C, 81.46; H, 4.97; N, 6.33. Gef.: C, 81.22; H, 5.03; N, 6.29.

(2-Methyl-indol-3-yl)-phenylketon (6).

2-Methylindol 2.62 g (20 mmol) werden mit 1.21 g (6.66 mmol) Orthobenzoesäuretrimethylester in 25 ml Methylenechlorid gelöst und unter

Rühren langsam mit 5.2 ml (60 mmol) HBF₄-Etherat versetzt. Nach kurzer Zeit fällt ein gelb-orange gefärbtes Rohprodukt aus. Es wird unter Erwärmung in Methanol gelöst und unter Zusatz von ca. 100 ml Ether zur Kristallisation einige Tage stehen gelassen. Ausb. 1.2 g (77% bezogen auf Orthoester), farblose nadelförmige Kristalle (an der Luft durch Oberflächenoxidation schwach violette Färbung) Fp. 183-185° (Methanol/Ether); IR (Kaliumbromid): ν (cm⁻¹) 3200-3000 (s, breit), 1550 (s), 1200 (s); ¹H-NMR (d_6 -DMSO): δ = 2.32 (CH₃, s, 3H), 6.85-7.65 (Arom H, m, 10H), 11.7 (NH, br s, 1H); ¹³C-NMR (d_6 -DMSO): δ = 12.2 (CH₃), 109.2, 110.8, 118.2, 118.9, 119.8, 125.5, 126.1, 126.2, 128.9, 133.2, 139.9, 142.4, 189.9 (C=O); MS: (m/e) 235 (M⁺), 234, 159, 130, 103, 77.

Anal. Ber. für C₁₆H₁₃NO (235.02): C, 81.70; H, 5.53; N, 5.95. Gef.: C, 82.05; H, 5.48; N, 5.89.

LITERATUR UND NOTEN

- [1] H. Meerwein, *Angew. Chem.*, **67**, 374 (1955); Houben Weyl "Methoden der Organischen Chemie" VI/3, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1965.
- [2] S. Hünig, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **76**, 400 (1964).
- [3] I. Fleming "Grenzorbitale und Reaktionen organischer Verbindungen", Verlag Chemie, Weinheim, 1979.
- [4] K. Fukui, T. Yonezawa, C. Nagata und H. Shingu, *J. Chem. Phys.*, **22**, 1433 (1954).
- [5] R. L. Hinmann und E. R. Shull, *J. Org. Chem.*, **26**, 2339 (1961).
- [6] W. König, *J. Prakt. Chem.*, **84**, 216 (1911).
- [7] J. Müller und U. Pindur, unveröfftl. Ergebnisse.
- [8] P. Caramella, A. C. Corsico, A. Corsaro, D. Del Monte und F. M. Albini, *Tetrahedron*, 173 (1982).
- [9] J. A. Joule und G. F. Smith, "Heterocyclic Chemistry", S. 259, Van Nostrand Reinhold Company, London, 1978.
- [10] J. Harley-Mason und J. D. Bu'lock, *Biochem. J.*, **51**, 430 (1952).
- [11] O. S. Wolfbeis, *Monatsh. Chem.*, **112**, 369 (1981).