

**Reaktionen von elektronenreichen Heterocyclen
mit Orthocarbonsäure-Derivaten, 4. Mitt.¹
Regioselektive *Lewis*-Säure-induzierte elektrophile
Substitution an Methylindolen
mit Orthoameisensäuretriethylester
und Trithio-orthoameisensäuretriethylester**

J. Müller, L. Pfeuffer und U. Pindur*

Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität Würzburg,
D-8700 Würzburg, Bundesrepublik Deutschland

(Eingegangen 3. Mai 1984. Angenommen 20. Juni 1984)

Reactions of Electron-Rich Heterocycles with Derivatives of Carboxylic Ortho Acids, IV¹. Regioselective Lewis Acid-mediated Electrophile Substitution of Methylindoles with Ethyl Orthoformate and Ethyl Trithioorthoformate

The methylindoles **3a–3c** react with ethyl orthoformate **1a** or ethyl trithioorthoformate **1b** by *Lewis*-acid catalysis regioselectively to bisindolylmethyl-cations **4** and to trisindolylmethanes **5**. In this type of reactions the orthoester electrophiles represent potent acylation equivalents with nearly equal reactivity.

(*Keywords: Bisindolylmethyl-cations; Trisindolylmethanes; Functionalisation with S_N1-active carboxylic ortho acid derivatives*)

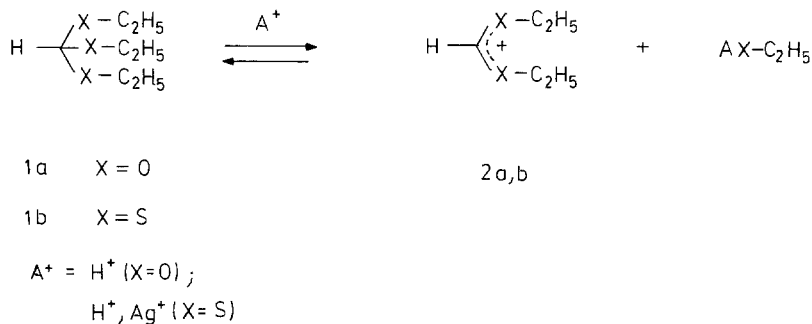
Einleitung

Orthoameisensäuretriethylester (**1a**)² und das Thioanaloge **1b**² werden durch *Lewis*-Säuren (A^+) glatt unter stereoelektronischer Kontrolle³ zu den stabilisierten Carbenium-Ionen **2a**⁴ und **2b**^{4–6} gespalten. Diese Elektrophile lassen sich, meist *in situ* erzeugt, als Formylierungsäquivalente unter milden Bedingungen mit elektronenreichen Olefinen oder Aromaten zur regioselektiven C – C-Verknüpfung einsetzen^{7–12} (Schema 1).

Wir bearbeiten in diesem Zusammenhang regioselektive Funktionalisierungen mit S_N1-aktiven Orthocarbonsäure-Derivaten an elektronenreichen Heterocyclen und berichten hier über die experimentellen Ergeb-

nisse der *Lewis*-Säure-induzierten Reaktion von **1 a** bzw. **1 b** mit Methylindolen unterschiedlicher Reaktivität. Bei den Untersuchungen galt es auch zu prüfen, inwieweit die höhere Stabilität des Kations **2 b** (größere C⁺-S- Π -Überlappung)¹³ im Vergleich zu **2 a** signifikant den Reaktionsablauf beeinflusst.

Schema 1



Ergebnisse und Diskussion

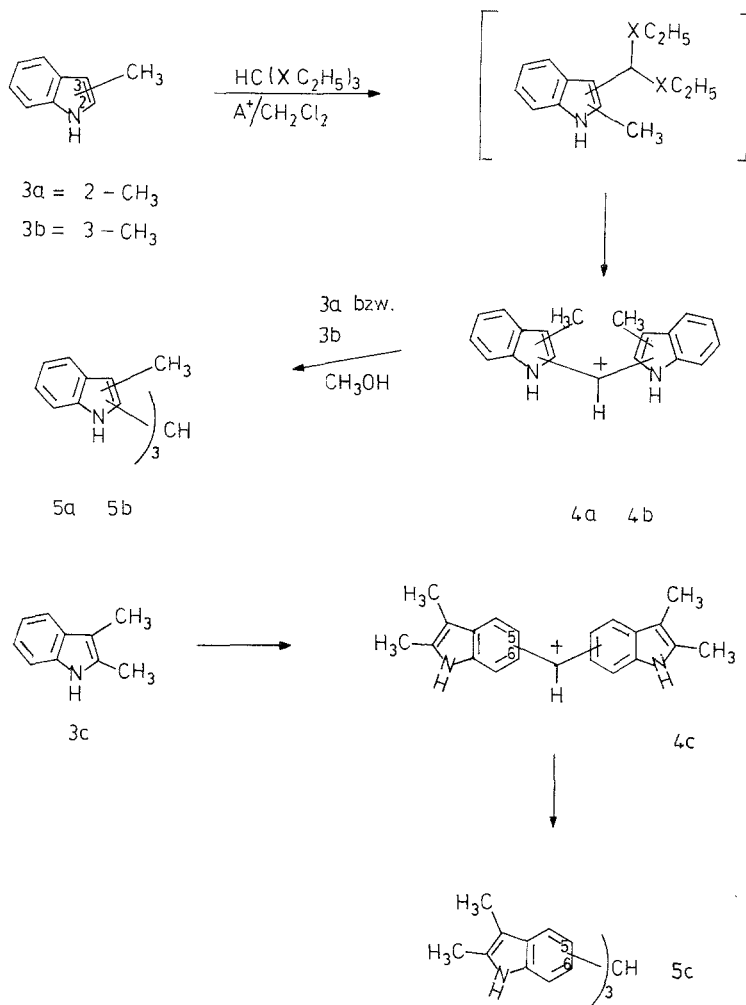
2 a und **2 b** wurden aus **1 a** bzw. **1 b** mit Tetrafluoroborsäure oder im Falle von **2 b** auch mit der thiophilen *Lewis*-Säure Ag⁺ in einer vorgelagerten Gleichgewichtsreaktion erzeugt und so direkt mit den Methylindolen **3 a–3 c** in einem molaren Verhältnis von 1 : 2 bzw. 1 : 3 (Indol-Überschuß) umgesetzt. In allen Fällen reagieren **3 a–3 c** im aprotischen Dichlormethan sowohl mit **1 a** als auch mit **1 b** regioselektiv über die Acetal- bzw. Thioacetal-Zwischenstufe zu den stabilen Bisindolylmethen-Kationen **4 a–4 c** (Schema 2). **3 a** reagiert am C 3, **3 b** am C 2 und **3 c** an C 5 bzw. C 6. **4 a** und **4 b** fallen infolge erhöhter Unlöslichkeit in Dichlormethan praktisch rein an. **4 c** ist in diesem Milieu jedoch ausreichend gut löslich, so daß eine Reindarstellung mißlang*.

In dieser Reaktionsfolge zeigen die beiden Orthoester bzw. die *in situ* erzeugten Kationen **2 a** und **2 b** nahezu identische Reaktivitäten, was sich in der Reaktionszeit bzw. Rohausbeute widerspiegelt. Prinzipiell sollte das durch eine (thiophile) *Lewis*-Säure aus **1 b** *in situ* erzeugte Dithioethylcarbenium-Ion **2 b** „weicher“ sein als **2 a** und somit gegenüber den „weichen“ Indolen¹⁴ eine höhere Reaktivität (Orbitalkontrolle) aufweisen.

* Unsere Experimente haben gezeigt, daß Farbstoffe dieser Verbindungsklasse nur rein oder nahezu rein erhalten werden, wenn diese im Zuge der Reaktion direkt aus dem Reaktionsmilieu ausfallen.

Wird das Kation **4c** im Verlauf der Reaktion in Dichlormethan nicht mit *n*-Hexan ausgefällt, so reagiert es mit dem im Medium vorhandenen Edukt **3c** regioselektiv zum 5,5',5''- bzw. 6,6',6''-Trisindolylmethan **5c*** weiter. Diese vollständige nukleophile Substitution an **1a** bzw. **1b** mit

Schema 2



* Die C 5- oder C 6-Konstitution von **5c** ist noch nicht geklärt¹⁵. Das ABX-Spinsystem der Indolprotonen im ¹H-NMR-Spektrum schließt eine C 4- oder C 7-Substitution zweifelsfrei aus.

3a–3c wird in allen Fällen glatt erreicht, wenn Methanol/H⁺ als Reaktionsmedium gewählt wird. Die so gut zugänglichen Trisindolylmethane **5a–5c** sind als Leukobasen für die heteroanaloge Triphenylmethan-Farbstoff-Chemie von Interesse.

Die auf dem hier beschriebenen Wege erhaltenen Kationen **4a** und **4b** addieren regioselektiv Nukleophile (Arene, Hetarene, OR[−], OH[−]), wodurch eine variable Funktionalisierung an Bisindolylmethanen gegeben ist¹⁶. Über das synthetische Potential als Beitrag zur Farbstoff-Chemie und über selektive Reaktivitätsstudien mit weiteren Orthoestern und Thioorthoestern an Indolen wird in folgenden Arbeiten berichtet.

Inzwischen ist eine neue Arbeit über die Strukturen von Dialkoxy- und Dialkylthio-carbenium-Ionen erschienen¹⁹. Aus Röntgenstrukturdaten und NMR-spektroskopischen Untersuchungen wird abgeleitet, daß die π -Bindungsordnung für die C–O-Bindung größer als für die C–S-Bindung ist. Die ¹³C-NMR-Verschiebungen erlauben die Interpretation, daß bei den O-Kationen am Carbeniumzentrum eine größere π -Ladungsdichte herrscht als bei den S-Kationen. Daraus könnte qualitativ abgeleitet werden, daß die am Carbenium-Kohlenstoff „nackteren“ Dialkylthiocarbenium-Ionen eine höhere elektrophile Reaktivität aufweisen. Die zu diesem Befund bestehende Diskrepanz zu der aus Gasphasenexperimenten und aus MO-Rechnungen abgeleiteten C-X-Kationenstabilität (vgl. Lit.¹³) muß noch durch weitere Experimente vor allem in kondensierter Phase näher analysiert werden.

Experimenteller Teil

Bis-(2-methylindol-3-yl)methylumtetrafluorborat (4a)

Methode A: Zu einer Lösung von 5,09 g (38,8 mmol) 2-Methylindol (**3a**) und 2,0 g (13,5 mmol) Orthoameisensäuretriethylester (**1a**) oder 2,7 g (13,5 mmol) Trithio-orthoameisensäuretriethylester (**1b**) in 30 ml Dichlormethan wird unter Eiskühlung in Inertgasatmosphäre innerhalb 30 min eine Lösung von 2,20 g (13,6 mmol) HBF₄-Etherat zugetropft. Nach einer Reaktionszeit von 2 h wird ein rot gefärbter Niederschlag abgetrennt und aus Eisessig umkristallisiert. Ausb.: Reaktion mit **1a** = 4,26 g (87,7% d. Th.); Reaktion mit **1b** = 4,65 g (95,0% d. Th.).

Methode B: Zu einer Lösung von 1,3 g (10 mmol) **3a** und 0,98 g (5 mmol) **1b** in 30 ml Dichlormethan werden 1,95 g (10 mmol) AgBF₄ zugegeben. Die Suspension wird ca. 6 h gerührt und danach das ausgefallene Rohprodukt mit viel Eisessig und Acetonitril gewaschen und aus Eisessig umkristallisiert. Ausb.: 1 g (56% d. Th.).

Grünschimmernde dunkle Nadeln. Schmp.: Zers. ab 220 °C.

IR (KBr): 3 360, 3 280, 1 595, 1 575, 1 520, 1 370, 1 330, 1 305, 1 240, 1 225, 1 165, 1 100–1 000 (BF₄[−]), 905, 870, 800, 760, 750 cm^{−1}. ¹H-NMR (CF₃COOH): δ = 2,88 (s, 6 H, C2-CH₃), 6,90–7,84 (m, 8 H, Indol-H), 8,86 (s, 1 H, zentr. C⁺–H). ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ = 13,3 (C2-CH₃, Indol-C: 113,6, 117,6, 123,6, 124,0, 124,7, 125,6, 138,4, 147,7, 160,7 (zentr. C⁺). Vis λ_{max} (lg ϵ), CH₃NO₂: 479 nm (4,70). MS (20 eV/150°): 274 (8), 273 (21), 272 (M⁺–HBF₄, 100%), 271 (34), 258 (11), 257 (58), 256 (12), 143 (10), 131 (39), 130 (32).

C₁₉H₁₇N₂BF₄ (360,16). Ber. C 63,36 H 4,76 N 7,78. Gef. C 63,48 H 4,65 N 8,05.

Bis-(3-methylindol-2-yl)methylumtetrafluoroborat (4b)

Methode A s. Lit.¹⁷ (Reaktion mit **1a**). Reaktion mit **1b** analog: 8,30 g (63 mmol) **3b** und 6,2 g (31,7 mmol) **1b**. Ausb.: 9 g (80% d. Th.). *Methode B*: s. u. **4a**, aus 1,3 g (10 mmol) **3b** und 0,98 g (5 mmol) **1b**. Ausb.: 0,8 g (44% d. Th.). Strukturdaten Lit.¹⁷.

Tris-(2-methyl-indol-3-yl)methan (5a)

Darstellung mit **1a** Lit.¹⁸. Darstellung mit **1b**: 1,9 g (15 mmol) **3a** werden mit 0,98 g (5 mmol) **1b** in 30 ml Methanol gelöst und mit 2–3 Tropfen HBF₄-Etherat versetzt. Es wird 2 h gerührt, ein anfallender Niederschlag abgetrennt, dieser mit Methanol gewaschen und aus viel 2-Propanol umkristallisiert. Ausb.: 1,8 g (90% d. Th.). Strukturdaten siehe Lit.¹⁸.

Tris-(3-methyl-indol-2-yl)methan (5b)

Darstellung mit **1a** siehe Lit.¹⁷. Darstellung mit **1b**: 1,9 g (15 mmol) **3b** werden mit 0,98 g (5 mmol) **1b** in 30 ml Methanol gelöst und mit 2–3 Tropfen HBF₄-Etherat versetzt. Es wird 3 h gerührt, ein Niederschlag abgetrennt, dieser mit ca. 300 ml Methanol gewaschen und aus Benzol umkristallisiert. Ausb.: 1,6 g (80% d. Th.). Strukturdaten siehe Lit.¹⁷.

Tris-(2,3-dimethylindol-5-yl)methan oder Tris-(2,3-dimethylindol-6-yl)methan (5c)

Eine Lösung von 6,0 g (41,3 mmol) 2,3-Dimethylindol (**3c**) in 60 ml Dichlormethan wird tropfenweise bei 0° unter Inertgasatmosphäre mit einer Lösung aus 20,9 mmol **1a** bzw. **1b** und 3,3 g (20,4 mmol) HBF₄-Etherat innerhalb von 30 min versetzt. Nach ca. 24 h wird mit wäßriger Ammoniaklösung unter starker Eiskühlung alkalisiert. Die Dichlormethanphase wird abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet und bis zum Auftreten einer Fällung mit Methanol versetzt. Das Kristallisat wird dreimal mit 200 ml heißem Methanol gewaschen. Ausb. (mit **1a**): 1,64 g (17% d. Th.); Ausb. (mit **1b**): 3,00 g (32% d. Th.), farblose Kristalle. Zers.: 290 °C. IR (KBr): 3 400, 2 930, 2 870, 1 630, 1 470, 1 420, 1 350, 1 335, 1 245, 1 160, 800, 785, 640 cm⁻¹. ¹H-NMR (Aceton-d₆): δ = 2,15 (s, 9 H, CH₃), 2,29 (s, 9 H, CH₃), 5,79 (s, 1 H, zentr. CH), 6,84–6,91 (m, 6 H, Indol-H), 7,25 (d, J = 8 Hz, 3 H, Indol-H). ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 8,4 und 11,2 (C 2- und C 3-CH₃), 55,3 (zentr. Methin-C), Indol-C: 105,4, 113,0, 116,6, 122,0, 126,0, 131,1, 134,3, 139,1. MS (70 eV/190°): 446 (M⁺ + 1; 33%), 445 (M⁺, 100%), 444 (28), 430 (16), 301 (28), 300 (19), 299 (18), 285 (18), 284 (38), 271 (8), 222,5 (M²⁺, 6), 144 (6).

C₃₁H₃₁N₃ (445,62). Ber. C 83,56 H 7,01 N 9,43. Gef. C 83,37 H 7,16 N 9,29.

Literatur

3. Mitt.: Pindur U., Müller J., Chem. Ztg. **108**, 150 (1984).
- DeWolfe R. H., Carboxylic Ortho Acid Derivatives, Vol. 14. New York-London: Academic Press. 1970.
- Deslongchamps P., Stereoelectronic Effects in Organic Chemistry. Oxford-New York: Pergamon Press. 1983.
- Meerwein H., Bodenbrenner K., Borner P., Kunert F., Wunderlich K., Ann. Chem. **632**, 38 (1960); Hünig S., Angew. Chem. **76**, 400 (1964).
- Böhme H., Roehr J., Ann. Chem. **648**, 21 (1961).

- ⁶ Zur Reaktivität (Kinetik der Hydrolyse) von Trithio-orthocarbonsäureester: *Okuyama T., Kawao S., Fueno T.*, J. Org. Chem. **1984**, 49, 85.
- ⁷ *Mukaiyama T., Hayashi M.*, Chem. Lett. **1974**, 15.
- ⁸ *Mathieu J., Weill-Raynal J.*, Formation of C—C-Bonds, Vol. 1. Stuttgart: G. Thieme. 1973.
- ⁹ *Akgün E., Pindur U.*, Chem. Ztg. **107**, 236 (1983).
- ¹⁰ *Copenhaver J. W.*, U.S.-Patent 2,677,708 (1954); Chem. Abstr. **49**, 1812 (1955).
- ¹¹ *Trost B. M., Reiffen M., Crimmin M.*, J. Amer. Chem. Soc. **101**, 257 (1979); *Trost B. M., Vaultier M., Santiago M. L.*, ibid. **102**, 7929 (1980).
- ¹² *Smith R. A. J., Bin Manas A. R.*, Synthesis **1984**, 166.
- ¹³ *Okuyama T., Fujiwara W., Fueno T.*, J. Amer. Chem. Soc. **106**, 657 (1984); und dort weitere zit. Arbeiten.
- ¹⁴ *Fleming I.*, Grenzorbitale und Reaktionen organischer Verbindungen. Weinheim-New York: Verlag Chemie. 1979.
- ¹⁵ Zur Bevorzugung der C 5- und C 6-Regioselektivität an Indolen: *Zaugg H. E.*, Synthesis **1984**, 106; *Akgün E., Pindur U.*, Chem. Ztg. **108** (1984), im Druck.
- ¹⁶ *Müller J., Pindur U.*, unveröff. Ergebnisse.
- ¹⁷ *Müller J., Pindur U.*, Arch. Pharm. (Weinheim) **317**, 555 (1984).
- ¹⁸ *Akgün E., Pindur U., Müller J.*, J. Heterocyclic Chem. **20**, 1303 (1983).
- ¹⁹ *Hevesi L., Desauvage S., Georges B., Evrard G., Blanpain P., Michel A., Harkema S., van Hummel G. J.*, J. Amer. Chem. Soc. **106**, 3784 (1984).