

192. Synthese von 2,3-unsubstituierten, *N*-acylierten Indolen durch sigmatrope[3,3]-Umlagerung von *O*-Vinyl-*N*-phenylhydroxylaminderivaten

von Pierre Martin

Zentrale Forschungslaboratorien der Ciba-Geigy AG, CH-4002 Basel

(21.VI.84)

Synthesis of 2,3-Unsubstituted *N*-Acylindoles by [3,3]-Rearrangement of the *N*-Phenyl-*O*-vinylhydroxylamine Derivatives

Summary

Treatment of *N*-phenylhydroxamic acids with vinylacetate in the presence of Li_2PdCl_4 affords 2,3-unsubstituted *N*-acylindoles *via* hetero-*Cope*-rearrangement of the intermediate *N*-phenyl-*O*-vinylhydroxylamine derivatives.

N-Acylierte Indole, welche in 2- und in 3-Stellung keinen Substituenten tragen, sind schwierig herstellbar. Einerseits führt die nachträgliche *N*-Acylierung von in 2- und 3-Stellung unsubstituierten Indolen nicht ausschliesslich zu 1-acylierten Indolderivaten, sondern zu Gemischen von 1- und 3-Acyl- und 1,3-Diacylderivaten [1]¹⁾, andererseits bringen die allermeisten Indolsynthesen in 2- und/oder 3-Stellung Substituenten mit [1] [3].

O-Vinylhydroxamsäure-ester mit stark elektronenziehenden Gruppen im Vinylteil sind schon in Indole umgelagert worden [4]. Analog lagern auch *N,O*-Diarylhydroxylamine zu Biphenylderivaten um [5]. An der Vinylgruppe nicht zusätzlich substituierte *N*-Phenyl-*O*-vinylhydroxylaminderivate sind unbekannte Verbindungen. Es interessierte uns, ob sie herstellbar sind und ob sie geeignete Substrate für die Umlagerung zu in 2- und 3-Stellung unsubstituierten Indolen darstellen.

Für die Synthese von **2** wurde die Umvinylieung mit Vinyläthern und Vinylacetat – in Gegenwart von Hg- und Pd-Katalysatoren – an **1** geprüft. Dabei erwies sich überschüssiges Vinylacetat als Vinylierungsmittel und Li_2PdCl_4 als homogener Katalysator (1–5 Mol-%) als optimal. Zwischen 0 und 70° erhält man dabei direkt die Indole **4** als Umlagerungsprodukte (vgl. *Schema* und *Tabelle*). Als Nebenprodukte konnten in einigen Fällen *O*-Acetyl und *N*-Desoxyderivate von **1** sowie *N*-Acyl-2-hydroxyindoline (die primären Kondensationsprodukte von **3**; vgl. *Exper. Teil*) isoliert werden. Das postulierte Zwischenprodukt **2** konnte unter den Reaktionsbedingungen (auch bei 0°) in keinem Fall nachgewiesen werden. Damit kann vorderhand keine Aussage darüber gemacht werden, ob die Hetero-*Cope*-Umlagerung in unseren Beispielen Pd-katalysiert²⁾ oder rein thermisch abläuft.

¹⁾ Auch die in neuerer Zeit vorgeschlagenen Methoden [2] zur selektiven *N*-Acetylierung von in 3-Stellung unsubstituierten Indolen sind für die beliebige Acylierung unbefriedigend.

²⁾ Ein Beispiel einer Übergangsmetall-katalysierten Hetero-*Cope*-Umlagerung ist die Rh-katalysierte Fischer-Indolsynthese nach Watanabe *et al.* [6] bei 200°C.

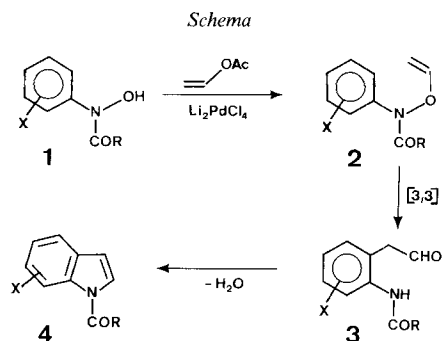


Tabelle. Überführung der Hydroxamsäuren **1** mit überschüssigem Vinylacetat und Li_2PdCl_4 als Katalysator in die Indolderivate **4**

1	a	b	c	d	e	f	g	h	i	k	l	m	n
R	CH ₃	OC ₂ H ₅	H	C ₆ H ₅	CH ₂ =CH	ClCH ₂ -CH ₂	CH ₂ Cl	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₂
X	H	H	H	H	H	H	H	2-Cl	4-Cl	2-CH ₃	3-CH ₃	4-CH ₃	CH ₂
4 (%) ^{a)}	95	74	12 ^{b)}	51	74	71	52	56	17 ^{b)}	40	49 ^{c)}	46	35

^{a)} Ausbeute an isoliertem **4**. ^{b)} **1c** bzw. **1i** sind sehr instabil. ^{c)} Es werden die beiden möglichen Stellungsisomeren im Verhältnis 1:1 gebildet.

Auch die cyclische Hydroxamsäure **1n** [7] konnte auf diese Art und Weise in den Tricyclus **4n** – einen Verbindungstyp mit fungiziden Eigenschaften [8] übergeführt werden.

Die hier vorgestellte Methode zur Herstellung von *N*-acylierten, in 2- und 3-Stellung unsubstituierten Indolen ist bezüglich R im *N*-Acylrest breit variierbar. Bezüglich X steht und fällt die Synthese mit der Verfügbarkeit bzw. Stabilität der entsprechenden *N*-Phenylhydroxylamine. Über die Ausweitung dieser Reaktion und über die Umlagerungen anderer *N,O*-Divinyl-Systeme soll später berichtet werden.

Experimenteller Teil

Allgemeines. S. [9]. Die Reduktion der Nitrobenzole zu den entsprechenden *N*-Phenylhydroxylaminen wurde entweder elektrochemisch³⁾, mit Hydrazinhydrat in Gegenwart von Ra-Ni in MeOH bei –30° nach [11] oder durch katalytische Hydrierung⁴⁾ durchgeführt. Die erhaltenen Hydroxylamine wurden in der Regel direkt nach [13] im 2-Phasensystem Et₂O/H₂O⁵⁾ mit Hydrogencarbonat als Base mit den Säurechloriden zu den *N*-acylierten *N*-Phenylhydroxylaminen **1** umgesetzt. Die Herstellung der Hydroxamsäure **1n** erfolgte nach [7].

Beispiele zur Herstellung der N-Acy lindole 4. *N*-Acetylindol (**4a**). Ein Gemisch aus 30,3 g (0,2 mol) *N*-Hydroxyacetanilid (**1a**), 2 g Li_2PdCl_4 und 400 g Vinylacetat wird 5 Std. bei 50 bis 55° gerührt. Die dunkle Lösung wird mit 20proz. NaCl-Lösung gewaschen und eingedampft. Der Rückstand wird in Toluol/AcOEt 4:1 über Kieselgel filtriert. Nach dem Eindampfen des Filtrates wird der ölige Rückstand destilliert: 30,2 g (95%) **4a**, Sdp. 146–149°/1600 Pa. IR (CHCl₃): 1710 (CO). ¹H-NMR (CDCl₃): 2,77 (s, CH₃); 6,77 (d, *J* = 4, CH); 7,3–7,8 (m, 4H); 8,6 (m, 1H).

³⁾ Die elektrochemische Reduktion [10] lieferte in vielen Fällen die saubersten Hydroxylamine. Für die Durchführung dieser Experimente sei Dr. J. Bersier herzlich gedankt.

⁴⁾ Das System THF/Pt/C mit 7% DMSO-Zusatz [12] brachte die besten Resultate in der Reihe der katalytischen Hydrierungen.

⁵⁾ Mit dieser Methode wird die *N,O*-Diacylierung vermieden.

N-Acryloylindol (**4e**). Eine Lösung aus 26,0 g (0,16 mol) *N*-Hydroxyacrylanilid (**1e**), 200 ml Vinylacetat und 0,5 g Li_2PdCl_4 wird 4 Std. bei 60° gerührt. Das Gemisch wird von harzigen Anteilen abdekantiert, mit 20proz. NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und eingedampft. Der Rückstand wird mit wenig Et_2O zur Kristallisation gebracht: 20,6 g (74%) **4e**, Schmp. 46–48°. IR (CHCl_3): 1690 (CO). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 5,95 (*X* des *ABX*, *J* = 2 und 10, CH); 6,5–7,1 (*AB* des *ABX*, *J* = 2, 10 und 16, CH_2) sowie (*d*, *J* = 3, CH); 7,2–7,6 (*m*, 4H); 8,5 (*m*, CH).

N-(Chloracetyl)indol (**4g**). Es werden 31,6 g (0,17 mol) *N*-Hydroxy(chloracetyl)anilid, 300 ml Vinylacetat und 0,3 g Li_2PdCl_4 8 Std. lang bei 70° gerührt. Das Gemisch wird eingedampft und über Kieselgel chromatographiert (Toluol/AcOEt 1:1). Man erhält 2 Fraktionen. Aus der ersten wird 17,1 g (52%) kristallines **4g**, Schmp. 110–120°, erhalten. IR (KBr): 1705 (CO). $^1\text{H-NMR}$ ($(\text{D}_6)\text{DMSO}$): 5,02 (*s*, CH_2); 6,72 (*d*, *J* = 4, CH); 7,1–7,7 (*m*, 3H); 7,79 (*d*, *J* = 4, CH); 8,3 (*m*, 1H). Die zweite Fraktion enthält 7,8 g (23%) *N*-(Chloracetyl)-2-hydroxyindolin, Schmp. 121–122°, welches sich mittels KHSO_4 in kochendem Toluol quantitativ in das Indol **4g** überführen lässt.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] R. J. Sundberg, 'The Chemistry of Indoles', Academic Press, New York–London, 1970.
- [2] A. Shafiee & S. Sattari, *Synthesis* 1981, 389; M. Tarashima & M. Fujioka, *Heterocycles* 1982, 91; V. Illi, *ibid.* 1979, 387; M. G. Saulnier & G. W. Gribble, *J. Org. Chem.* 47, 757 (1982); Y. Kikugawa, *Synthesis* 1981, 460; W. Nickisch, W. Klose & F. Bohlmann, *Chem. Ber.* 113, 2036 (1980).
- [3] B. Robinson, 'The Fischer Indole Synthesis', John Wiley and Sons, New York, 1982.
- [4] T. Sheradsky, E. Nov, S. Segal & A. Frank, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* 1977, 1827; R. M. Coates & I. M. Said, *J. Am. Chem. Soc.* 99, 2355 (1977); R. M. Coates & C. W. Hutchins, *J. Org. Chem.* 44, 4742 (1979).
- [5] V. A. Zagorevskii, L. A. Samarina & L. M. Sharkova, *Khim. Geterotsikl. Soedin.* 6, 850 (1978); H. Sawanishi & Y. Kamiya, *Chem. Pharm. Bull. Jpn.* 23, 2949 (1975); T. Sheradsky, E. Nov & S. Avromovici, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* 1979, 2902.
- [6] Y. Watanabe, M. Yamamoto, S. C. Shim, S. Miyanage & T. Mitsudo, *Chem. Lett.* 1980, 603.
- [7] R. T. Courts, D. Noble & D. G. Wibberley, *J. Pharmacol.* 16, 773 (1964).
- [8] R. J. Bass, R. C. Koch, H. C. Richards & J. E. Thorpe, *J. Agric. Food Chem.* 29, 576 (1981).
- [9] F. Heinzer & P. Martin, *Helv. Chim. Acta* 64, 1379 (1981).
- [10] F. Beck, 'Elektroorganische Chemie', Verlag Chemie, Weinheim, 1974, S. 171.
- [11] C. S. Rondrestedt & T. A. Johnson, *Synthesis* 1977, 850; J. D. Entwistle & T. Tilkerson, *Tetrahedron* 34, 213 (1978).
- [12] P. N. Rylander, 'Catalytic Hydrogenation in Organic Syntheses', Academic Press, New York–London, 1979, S. 115.
- [13] V. K. Gupta & S. G. Tandon, *J. Indian Chem. Soc.* 46, 831 (1969).