

37. Synthese von natürlichen Haloindolen *via* Hetero-Cope-Umlagerung von Vinyl-*N*-phenylhydroxamaten

von Pierre Martin

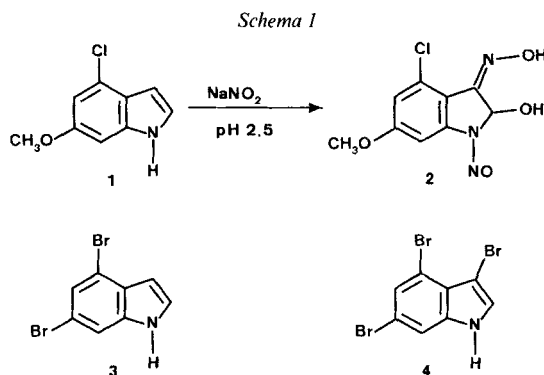
Zentrale Forschungslaboratorien der Ciba-Geigy AG, CH-4002 Basel

(20.1.88)

Synthesis of Natural, Halogenated Indoles *via* Hetero-Cope Rearrangement of Vinyl *N*-Phenylhydroxamates

An efficient method for the synthesis of natural 4-chloro-6-methoxyindole (the promutagen from fava beans) and of the two 4,6-dibromo- and 3,4,6-tribromoindoles (produced by acorn worms, *Enteropneusta*) is presented. The key step is a hetero-Cope rearrangement of the intermediate *N*-phenyl-*O*-vinylhydroxylamine derivatives.

Einleitung. – Für das stark erhöhte Auftreten von Magenkrebs in Kolumbien wird das in Favabohnen (*vicia fava*) enthaltene Promutagen 4-Chloro-6-methoxyindol (**1**) verantwortlich gemacht, welches durch Nitrosierung in das hochpotente Mutagen **2** übergeführt wird [1]. Büchi *et al.* [2] synthetisierten das Promutagen **1** nach langen Anlaufwegen mit einer modifizierten *Batcho/Leimgruber*-Prozedur.

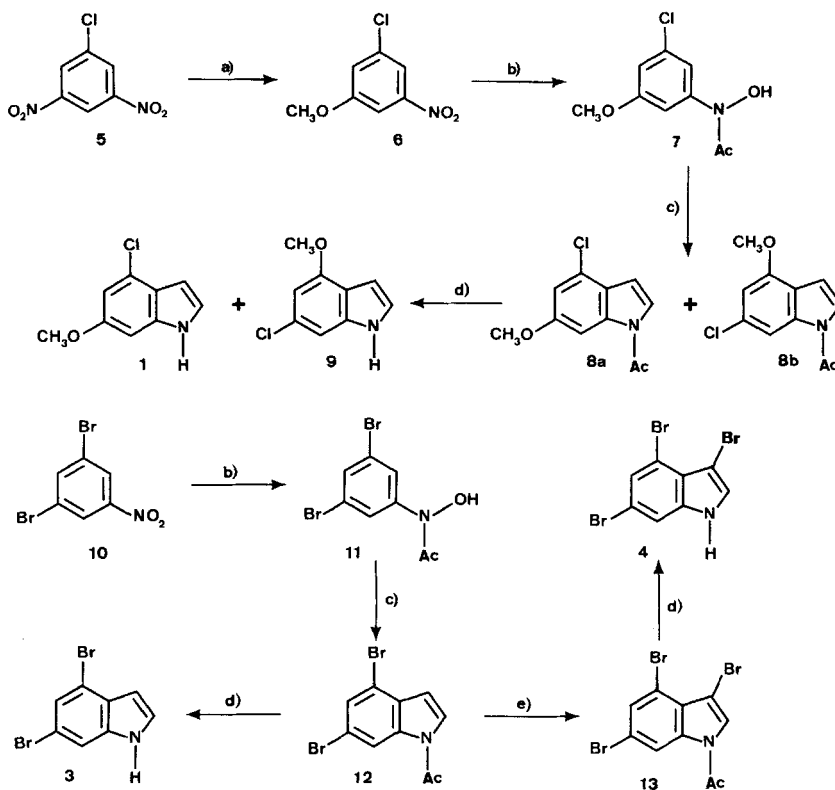


In den letzten Jahren sind viele Naturstoffe marinen Ursprungs isoliert und charakterisiert worden [3]. Manche dieser Strukturen weisen ein ungewöhnliches Halogensubstituentenmuster auf, so auch die beiden Indole **3** und **4**, welche vom Eichelwurm (**3** von *Glossobalanus sp.*, **4** von *Balanoglossus carnosus*) produziert werden [4] [5]. Ihre Synthese wurde von uns als vorläufige Mitteilung [6] und eben jetzt von *Somei* und Mitarbeitern [7] veröffentlicht.

Synthesen. – Unsere Strategie für die Synthese der 4,6-substituierten Indole **1**, **3** und **4** basierte auf der Bildung von 2,3-unsubstituierten Indolen mittels einer sigmatropen [3,3]-Umlagerung von *N*-Phenyl-*O*-vinylhydroxylamin-Derivaten [8]).

¹⁾ Neben den in [8] zitierten Hetero-Cope-Umlagerungen von *N*-Phenyl-*O*-vinylhydroxylamin-Derivaten sind neu die Arbeiten von *Blechert* [9] zu erwähnen.

Schema 2



a) NaOMe/MeOH, 80°. b) 1. H₂/Pt/C/THF/DMSO/NH₃/H₂O/15°; 2. AcCl/NaHCO₃/H₂O/THF/O°. c) Vinylacetat/Li₂PdCl₄ (2–3 mol-%)/50°. d) KOH/MeOH/20°. e) Br₂/CH₂Cl₂/O°.

Unser Ausgangsmaterial für die Synthese des Promutagens **1** war 1-Chloro-3,5-dinitrobenzol (**5**), welches mit NaOMe in siedendem MeOH in das MeO-Derivat **6** übergeführt wurde. Die Reduktion der NO₂-Gruppe mit Pt/C in THF und in Gegenwart von Spuren von DMSO und konz. NH₃²⁾ und die sofortige Acetylierung des entstehenden Hydroxylamins mit AcCl führte in 89% Ausbeute zur Hydroxamsäure **7**. Unter gleichen Bedingungen wurde aus 1,3-Dibromo-5-nitrobenzol (**10**) die Hydroxamsäure **11** (76%) erhalten. Beide wurden mit überschüssigem Vinylacetat und katalytischer Menge (2–3 mol-%) Li₂PdCl₄ umgesetzt. Durch O-Vinylierung und anschliessende Umlagerung und Kondensation in einem Schritt erhielten wir aus **7** die beiden isomeren, nicht trennbaren Indole **8a** und **8b** (Isomerenverhältnis 2:1). Im Falle des Dibromo-Derivats **11** konnten **12** isoliert werden, neben 28% 1-Acetyl-2-hydroxy-4,6-dibromoindolin (vgl. *Exper. Teil*), dem primären Kondensationsprodukt (vor H₂O-Abspaltung), welches beim Erhitzen oder spontan bei Säurezusatz unter H₂O-Abspaltung zu **12** führt.

²⁾ Durch Zusatz von DMSO und NH₃ wird erreicht, dass die katalytische Reduktion der aromatischen NO₂-Gruppe auf der Stufe des Hydroxylamins unterbrochen wird, d. h. eine weitere Reduktion wird unterdrückt.

Die isomeren Acetyl-indole **8a** und **8b** wurden als Gemisch mit KOH in MeOH verseift. Die quantitativ erhaltenen Indole **9** und **1** konnten nun chromatographisch aufgetrennt werden. Durch $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie konnte **1** eindeutig dem natürlichen Derivat zugeordnet werden.

Das Dibromo-indol **12** wurde mit Br_2 in CH_2Cl_2 zum 3,4,6-Tribromo-Derivat **13** nachbromiert. Die milde Verseifung von **12** und **13** lieferte die beiden Naturstoffe **3** bzw. **4** in kristalliner Form, deren spektrale Daten identisch mit den in [4] [5] beschriebenen sind.

Experimenteller Teil

1. Allgemeines. Vgl. [8].

2. *1-Chlor-3-methoxy-5-nitrobenzol* (**6**). Zu einer aus 0,57 g Na und 50 ml abs. MeOH vorbereiteten Lsg. werden 5,0 g (24,7 mmol) 1-Chloro-3,5-dinitrobenzol gegeben und 70 h unter Rückfluss gekocht. Die Lsg. wird auf Eis gegossen und ausgerührt, der klebrige Rückstand in AcOEt gelöst, mit H_2O gewaschen und getrocknet (MgSO_4). Nach dem Eindampfen wird der orange Rückstand über Kieselgel chromatographiert (Toluol): 2,65 g (57%) **6**. Schmp. 98–99° (Hexan).

3. *N-(3-Chloro-5-methoxyphenyl)acetohydroxamsäure* (**7**). Eine Lsg. aus 2,5 g (13,3 mmol) **6**, 50 ml THF, 0,4 g NH_3 (30%) und 780 mg DMSO wird bei 15° hydriert. Nach 1,5 h ist die H_2 -Aufnahme (577 ml H_2 , 97%) beendet. Der Katalysator wird abfiltriert und die Lsg. eingedampft. Der Rückstand wird in 50 ml THF gelöst, mit 1,68 g NaHCO_3 und 4 ml H_2O versetzt und unter Rühren werden bei 0° 1,04 g (13,3 mmol) AcCl zugeotropft. Dann wird 30 min gerührt (0°), auf Eis gegossen und mit AcOEt extrahiert. Die org. Phase wird mit H_2O gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und eingedampft. Das gelbe Öl (3,09 g) wird mit Et_2O /Hexan kristallisiert: 2,54 g (89%) **7**. Schmp. 91–92°. $^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, CDCl_3): 2,15 (s, Ac); 3,8 (s, MeO); 6,77, 6,95, 7,05 (je t, $J = 3$, je 1 arom. H). MS: 215/217 (M^+), 199/201, 173/175, 43.

4. *1-Acetyl-4-chloro-6-methoxyindol* (**8a**) und *1-Acetyl-6-chloro-4-methoxyindol* (**8b**). Während 3 h werden 2,0 g (9,3 mmol) **7**, 30 ml Vinyl-acetat und 0,16 g Li_2PdCl_4 bei 50° gerührt. Das Gemisch wird mit AcOEt verdünnt, mit H_2O gewaschen und getrocknet (MgSO_4). Nach dem Eindampfen wird der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Toluol/AcOEt 1:1). Nach dem Eindampfen der Hauptfraktion: 1,75 g (83%) beige Kristalle von **8a/8b** im Verhältnis 2:1. $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) von **8a**: 2,64 (s, Ac); 3,86 (s, MeO); 6,72 (d, $J = 3$, H–C(3)); 6,94 (d, $J = 2$, H–C(5)); 7,30 (d, $J = 3$, H–C(2)); 7,97 (d, $J = 2$, H–C(7)). $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) von **8b**: 2,64 (s, Ac); 3,92 (s, MeO); 6,68 (d, $J = 2$, H–C(5)); 6,72 (d, $J = 3$, H–C(3)); 7,30 (d, $J = 3$, H–C(2)); 8,09 (d, $J = 2$, H–C(7)). MS von **8a** und **8b**: 223/225 (M^+), 181/183, 166/168, 43.

5. *4-Chlor-6-methoxyindol* (**1**) und *6-Chlor-4-methoxyindol* (**9**). Das Gemisch **8a/8b** (0,6 g, 0,27 mmol) wird in 50 ml MeOH und mit 0,11 g NaOH 30 min gerührt. Das Gemisch wird auf H_2O gegossen und mit AcOEt extrahiert. Der Extrakt wird mit H_2O gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Toluol/AcOEt 4:1). Als erste Fraktion erhält man 160 mg (33%) **9** als beige Kristalle. Schmp. 77–78°. $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): 3,94 (s, MeO); 6,52 (d, $J = 2$, H–C(5)); 6,60 (d, $J = 3$, H–C(3)); 7,04 (d, $J = 2$, H–C(7)); 7,09 (d, $J = 3$, H–C(2)); 8,12 (br. s, NH). MS: 181/183 (M^+), 166/168, 138/140. Als zweite Fraktion erhält man 320 mg (66%) **1**. Schmp. 62–63° ([2]: Öl). $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): 3,80 (s, MeO); 6,54 (d, $J = 3$, H–C(3)); 6,78 (d, $J = 2$, H–C(5)); 6,84 (d, $J = 2$, H–C(7)); 7,12 (d, $J = 3$, H–C(2)); 8,1 (br. s, NH). MS: 181/183 (M^+), 166/168, 138/140.

6. *N-(3,5-Dibromophenyl)acetohydroxamsäure* (**11**). Eine Lsg. von 10,0 g (35,6 mmol) 1,3-Dibromo-5-nitrobenzol (**10**), 100 ml THF, 1,3 g NH_3 (25%) und 2,2 g DMSO wird bei 15° über 1,0 g Pt/C (5%) hydriert. Nach 15 min ist die H_2O -Aufnahme beendet (1564 ml H_2 , 98%). Das Gemisch wird analog **7** aufgearbeitet und acetyliert: 8,39 g (76%) **11**. Schmp. 142–143°. $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, $(\text{D}_6)\text{DMSO}$): 2,20 (s, Ac); 7,58, 7,90, 7,92 (je t, $J = 3$, je 1 arom. H); 11,0 (br. s, OH). MS: 307/309/311 (M^+), 291/293/295, 265/267/269, 249/251/253, 43.

7. *1-Acetyl-4,6-dibromindol* (**12**). Das Gemisch aus 13,8 g (44,7 mmol) **11**, 1,1 g Li_2PdCl_4 und 210 ml Vinyl-acetat wird 6 h bei 55° gerührt, mit AcOEt verdünnt, mit H_2O gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und eingedampft. Beim Aufnehmen des Rückstandes in CHCl_3 bleiben 4,25 g (28%) *1-Acetyl-4,6-dibromindolin-2-ol*,

ungelöst, Schmp. 159–160°. ¹H-NMR (250 MHz, (D₆)DMSO): 2,32 (s, Ac); 2,78 (dd, *J* = 17, 2, H–C(3)); 3,34 (dd, *J* = 17, 8, H–C(3)); 5,90 (ddd, *J* = 8, 7,5, 2, H–C(2)); 6,80 (d, *J* = 7,5, OH); 7,48 (d, *J* = 3, H–C(6)); 8,14 (d, *J* = 3, H–C(8)). Beim Austausch mit D₂O verschwindet *d* bei 6,80 ppm vollständig; das Signal bei 5,90 ppm wird zu *dd* mit *J* = 8 und 2. MS: 333/335/337 (*M*⁺), 291/293/295, 273/275/277, 262/264/266, 43. Das Filtrat wird eingedampft und über Kieselgel chromatographiert: 7,78 g (55%) **12**. Schmp. 102–104°. ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): 2,65 (s, Ac); 6,68 (d, *J* = 3,5, H–C(3)); 7,45 (d, *J* = 3,5, H–C(2)); 7,56 (d, *J* = 1,5, H–C(5)); 8,62 (d, *J* = 1,5, H–C(7)). MS: 315/317/319 (*M*⁺), 273/275/277, 43.

8. *1-Acetyl-3,4,6-tribromoindol* (**13**). Eine Lsg. von 0,5 g (1,6 mmol) **12** in 20 ml CH₂Cl₂ wird tropfenweise unter Rühren bei –5° mit 0,25 g Br₂ in 3 ml CH₂Cl₂ versetzt und noch 30 min gerührt. Das Gemisch wird mit 2*N* NaOH und mit H₂O gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und eingedampft. Der Rückstand wird aus Et₂O/Hexan kristallisiert: 0,66 g (95%) **13**. Schmp. 224–225°. ¹H-NMR (250 MHz, (D₆)DMSO): 2,68 (s, Ac); 7,76 (d, *J* = 1,5, H–C(5)); 8,32 (s, H–C(2)); 8,62 (d, *J* = 1,5, H–C(7)). MS: 393/395/397/399 (*M*⁺), 351/353/355/357, 43.

9. *4,6-Dibromoindol* (**3**). Zu einer Lsg. von 1,0 g (3,2 mmol) **12** in 100 ml MeOH werden 0,13 g NaOH gegeben. Nach 30 min Rühren bei RT. wird auf Eis gegossen, ausgerührt und abfiltriert. Nach dem Trocknen erhält man 0,79 g (76%) **3**. Schmp. 60–61° ([4]: Öl). ¹H-NMR (CDCl₃): 6,60 (t, *J* = 3,5, H–C(3)); 7,24 (t, *J* = 3,5, H–C(2)); 7,42 (d, *J* = 2, H–C(5)); 7,48 (d, *J* = 2, H–C(7)); 8,25 (br. s, NH). MS: 273/275/277 (*M*⁺).

10. *3,4,6-Tribromoindol* (**4**). Eine Lsg. von 80 mg (0,19 mmol) **13** und 15 ml MeOH wird mit 8 mg NaOH versetzt und 30 min bei RT. gerührt. Dann wird wie unter **3** aufgearbeitet: 70 mg (95%) **4**. Schmp. 95° ([5]: Öl). ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): 7,28 (d, *J* = 3, H–C(2)); 7,46 (d, *J* = 2, H–C(5)); 7,48 (d, *J* = 2, H–C(7)); 8,3 (br. s, NH). MS: 351/353/355/357 (*M*⁺).

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] D. Yang, S. R. Tannenbaum, G. Büchi, G. C. Lee, *Carcinogenesis* **1984**, 1219.
- [2] G. Büchi, G. C. Lee, D. Yang, S. R. Tannenbaum, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 4115.
- [3] H. C. Krebs, 'Recent Developments in the Field of Marine Natural Products', in 'Progress in the Chemistry of Organic Natural Products', Springer-Verlag, Wien, 1986, Vol. 49, S. 151.
- [4] T. Higa, T. Ichiba, R. K. Okuda, *Experientia* **1985**, 41, 1487.
- [5] T. Higa, T. Fujiyama, P. J. Scheuer, *Comp. Biochem. Physiol. B* **1980**, 65, 525.
- [6] P. Martin, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 1645.
- [7] T. Okta, Y. Yamato, H. Tahira, M. Somei, *Heterocycles* **1987**, 26, 2817.
- [8] P. Martin, *Helv. Chim. Acta* **1984**, 67, 1647.
- [9] S. Blechert, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 1547; S. Blechert, *Liebigs Ann. Chem.* **1985**, 673; J. Wilhens, A. Kühling, S. Blechert, *Tetrahedron* **1987**, 43, 3237.