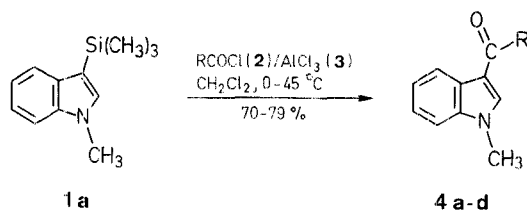
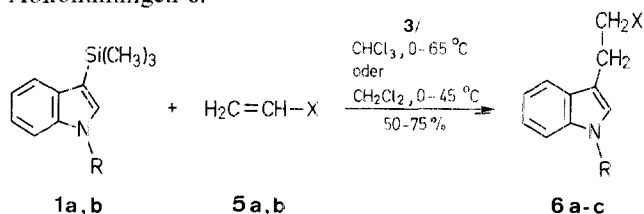


zahlreicher zur Verfügung stehender Verfahren, häufig Probleme³. Wir fanden, daß 1-Methyl-3-trimethylsilylindol (**1a**)⁴ durch Säurechloride **2** in Gegenwart von Aluminiumtrichlorid (**3**) unabhängig von deren Konstitution mit stets hohen Ausbeuten in 3-Acylindole **4** übergeführt wird.



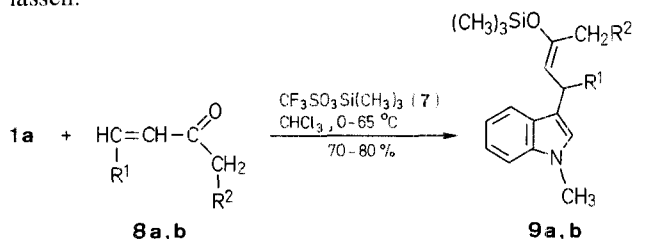
2, 4	R
a	CH ₃
b	C ₆ H ₅
c	C ₆ H ₅ CF ₂
d	OC ₂ H ₅

Michael-Additionen an Indole gelingen nur unter speziellen Bedingungen und bei hohen Temperaturen⁵, weshalb beispielsweise Derivative der 3-(3-Indolyl)-propansäure bisher nur schwierig zu gewinnen sind⁶. Im Gegensatz dazu reagieren die Indole **1a, b** mit Acrylsäure-Derivaten **5** in Gegenwart von **3** rasch und problemlos zu den Indol-Abkömmlingen **6**.



1	R	5	X	6	R	X
a	CH ₃	a	CN	a	CH ₃	CN
b	H	b	COOCH ₃	b	CH ₃	COOCH ₃
				c	H	CN

Bereits in Gegenwart katalytischer Mengen Trimethylsilyltriflat **7** erfolgt die Addition von Enonen **8** an **1a**, wobei die Silylenolether **9** gebildet werden, aus denen sich mit Natriumfluorid in Wasser/THF die Indolylketone **10** freisetzen lassen.



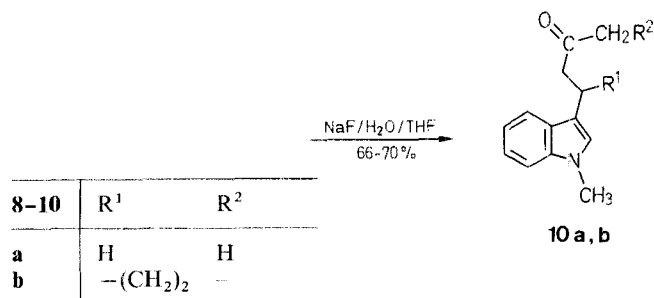
Eine neue Methode zur Synthese 3-substituierter Indole durch *ipso*-Substitution

Michał W. MAJCHRZAK¹, Gerhard SIMCHEN*

Institut für Organische Chemie, Biochemie und Isotopenforschung der Universität Stuttgart, Pfaffenwaldring 55, D-7000 Stuttgart 80, West Germany

An New Method for the Synthesis of 3-Substituted Indoles by *ipso*-Substitution
 Acylation of 3-(trimethylsilyl)-indole **1a** with acylhalides **2** affords 3-acylindoles **4**. 3-(Trimethylsilyl)-indoles **1a, b** react with Michael-acceptors **5** and **8** in presence of Lewis acids to yield the 3-substituted indoles **6, 9**, and **10**.

Im Gegensatz zur Formylierung² bereitet die Einführung homologer Acylgruppen in die 3-Stellung von Indolen, trotz



8-10	R ¹	R ²
a	H	H
b	-(CH ₂) ₂	-

Tabelle. Durch Acylierung und Michael-Addition an 3-Trimethylsilylindole **1a, b** erhaltene Indol-Derivate **4, 6, 9, 10**

Produkt	Ausbeute [%]	Schmp. [°C]/Solvens Sdp. [°C/Torr]	Summenformel (Molmasse) oder Lit. Schmp. [°C]/Solvens Lit. Sdp. [°C/Torr]	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ [ppm]
4a	70	104–105/C ₂ H ₅ OH 130–140/0.01	110–111/C ₂ H ₅ OH ⁷	8.45–8.25 (m, 1H, C ₄ –H), 7.62 (s, 1H, C ₂ –H), 7.40–7.20 (m, 3H, H _{arom}), 3.75 (s, NCH ₃), 2.47 (s, 3H, CH ₃)
4b	70	115–117/C ₂ H ₅	114/CH ₃ OH ⁷	8.50–7.20 (m, 10H, H _{arom}), 3.80 (s, 3H, CH ₃)
4c	70	119–120/CH ₃ OH/ Essigester	C ₁₇ H ₁₅ NO (249.29)	8.50–8.30 (m, 1H, C ₄ –H), 7.70 (s, 1H, C ₂ –H), 7.45–7.10 (m, 8H, H _{arom}), 4.13 (s, 2H, CH ₂), 3.78 (s, 3H, CH ₃)
4d	79	73–75/Essigester Petrolether 130–135/0.01	C ₁₂ H ₁₃ NO ₂ (203.23)	8.36–8.10 (m, 1H, C ₄ –H), 7.75 (s, 1H, C ₂ –H), 7.40–7.17 (m, 3H, H _{arom}), 4.40 (q, J = 7 Hz, 2H, CH ₂), 3.75 (s, 3H, NCH ₃), 1.41 (t, J = 7 Hz, 3H, CH ₃)
6a	75	128–129/0.001	C ₁₂ H ₁₂ N ₂ (184.26)	7.50–6.88 (m, 4H, H _{arom}), 6.80 (s, 1H, C ₂ –H), 3.60 (s, 3H, CH ₃), 3.05–2.75 (m, 2H, CH ₂), 2.52–2.25 (m, 2H, CH ₂ CN)
6b	51	122–124/0.001	C ₁₃ H ₁₅ NO ₂ (217.26)	7.68–7.45 (m, 1H, C ₄ H), 7.30–6.95 (m, 3H, H _{arom}), 6.73 (s, 1H, C ₂ –H), 3.63 (s, 3H, NCH ₃), 3.55 (s, 3H, OCH ₃), 3.25–2.95 (m, 2H, CH ₂), 2.80–2.55 (m, 2H, CH ₂ CO)
6c	50	65–66/Benzol/ Petrolether 151–153/0.005	67–68 ⁵	8.40–7.92 (br. s, 1H, NH), 7.80–7.05 (m, 5H, H _{arom}), C ₂ –H), 3.30–2.95 (m, 2H, CH ₂), 2.82–2.55 (m, 2H, CH ₂ CN)
9a	70	128–135/0.04	C ₁₆ H ₂₃ NOSi (273.43)	7.70–7.35 (m, 1H, C ₄ –H), 7.25–6.82 (m, 3H, H _{arom}), 6.70 (s, 1H, C ₂ H), 5.10–4.50 (m, 1H, H _{vinyl}), 3.55 (s, 3H, NCH ₃), 3.52–3.28 (m, 2H, CH ₂), 1.83 (s, 3H, CH ₃), 0.20 (s, 9H, SiCH ₃)
9b^a	80	151–153/0.007	C ₁₈ H ₂₅ NOSi (299.47)	7.70–7.40 (m, 1H, C ₄ –H), 7.25–6.85 (m, 3H, H _{arom}), 6.65 (s, 1H, C ₂ –H), 5.10 (d, J = 4 Hz, 1H, H _{vinyl}), 3.86–3.61 (m, 1H, CH), 3.55 (s, 3H, NCH ₃), 2.50–1.50 (m, 6H, CH ₂), 0.25 (s, 9H, SiCH ₃)
10a	70	126–130/0.04	C ₁₃ H ₁₅ NO (201.26)	7.70–7.25 (m, 1H, C ₄ –H), 7.37–7.00 (m, 3H, H _{arom}), 6.70 (s, 1H, C ₂ –H), 3.60 (s, 3H, NCH ₃), 3.13–2.60 (m, 4H, CH ₂), 2.08 (s, 3H, CH ₃)
10b	66	140–150/0.005	C ₁₅ H ₁₇ NO (227.30)	7.70–7.50 (m, 1H, C ₄ –H), 7.38–6.90 (m, 3H, H _{arom}), 6.75 (s, 1H, C ₂ H), 3.63 (s, 3H, NCH ₃), 3.60–3.15 (m, 1H, CH), 3.00–1.50 (m, 8H, CH ₂)

^a Rohprodukte**3-Acylindole (4); Allgemeine Vorschrift:**

Zu einer Lösung von **1a** (2.03 g, 0.01 mol) in Dichlormethan (20 ml) wird bei 0°C unter Rühren Aluminiumtrichlorid (1.33 g, 0.01 mol) und danach das Acylchlorid **2** (0.01 mol), gelöst in Dichlormethan (10 ml) gegeben. Die Umsetzung erfolgt 10 min bei 0°C, 30 min bei Raumtemperatur und 1.5 h in der Siedehitze. Das Reaktionsgemisch wird auf Eis gegeben, mit 10%iger Salzsäure (2 × 5 ml) ausgewaschen, die Phasen getrennt und die wäßrige Schicht mit Dichlormethan (3 × 15 ml) ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (2 × 5 ml) gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wird fraktionierend destilliert oder umkristallisiert.

3-(Trimethylsilyl)-indol (1b):

Die Protodesilylierung von 1,3-Bis(trimethylsilyl)-indol⁴ (2.61 g, 0.01 mol) erfolgt nach Lit.⁸ durch 5 min Erhitzen in Methanol (50 ml). Die Lösung wird im Vakuum zur Trockne eingedunstet, der Rückstand nochmals in Methanol (50 ml) aufgenommen, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Produkt in Pentan (50 ml) gelöst. Nach Abdestillieren des Pentans im Vakuum wird aus Methanol/Wasser umkristallisiert; Ausbeute: 1.8 g (95%); Schmp. 97–99°C.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 8.25–7.90 (s, 1H, NH), 7.80–7.60 (m, 1H, C₄–H), 7.45–7.05 (m, 4H, H_{arom}, C₂–H), 0.35 ppm (s, 9H, SiCH₃).

3-(1-Methyl-3-indolyl)-propan-nitril (6a), 3-(1-Methyl-3-indolyl)-propansäure-methylester (6b) und 3-(3-Indolyl)-propan-nitril (6c):

Zu einer Lösung von **1a** (2.03 g, 0.01 mol) in Chloroform (40 ml) bzw. **1b** (1.89 g, 0.01 mol) in Dichlormethan (25 ml) wird der Michael-Acceptor **5** (0.011 mol) gegeben. Unter Rühren und Stick-

stoff wird bei 0–5°C Aluminiumtrichlorid (1.33 g, 0.01 mol) hinzugegeben und zunächst 30 min bei Eiskühlung, danach im Falle von **6a, b** 10 h, bei **6c** 3 h in der Siedehitze umgesetzt. Die Aufarbeitung folgt der für 3-Acylindole gegebenen Vorschrift.

4-(1-Methyl-3-indolyl)-2-trimethylsiloxy-2-buten (9a), 4-(1-Methyl-3-indolyl)-2-butanon (10a), 1-(1-Methyl-3-indolyl)-3-trimethylsiloxy-cyclohexen (9b) und 3-(1-Methyl-3-indolyl)-1-cyclohexanon (10b):

Zu einer Lösung von **1a** (2.03 g, 0.01 mol) und Enon **8** (0.01 mol) in Chloroform (30 ml) wird eine 10%ige Lösung von **7** in Dichlormethan (0.3 ml) gegeben und 48 h zum Sieden erhitzt. Die Lösungsmittel werden im Vakuum entfernt und die Rohprodukte **10a, b** fraktionierend destilliert. Zur Desilylierung wird **9a** (2.72 g, 0.01 mol) bzw. **9b** (2.99 g, 0.01 mol) in Wasser/Tetrahydrofuran (50 ml) gelöst, mit Natriumfluorid (0.82 g, 0.02 mol) versetzt und 3 h zum Sieden erhitzt. Es wird mit Dichlormethan (5 × 15 ml) extrahiert, die organische Phase mit Wasser (2 × 5 ml) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und fraktionierend destilliert.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft danken wir für finanzielle Förderung. M.W. Majchrzak dankt der Alexander-von-Humboldt-Stiftung für das Stipendium.

Eingang: 6. August 1985
(Revidierte Form: 30. Oktober 1985)

¹ Alexander-von-Humboldt-Stipendiat (1984–1985).

² Simchen, G. in: Houben-Weyl, *Methoden der Organischen Chemie*, Falbe, J., Ed., Bd. E3, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York 1983, S. 66.

- ³ Remers, W.A., in: *Heterocyclic Chemistry – Indoles*, John Wiley Interscience, New York, 1972, Part I, S. 105 und Part III, S. 388.
Jones, R.A. in: *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Katritzky, A.R., Ed., Pergamon Press, Oxford, New York, 1984, S. 18.
- ⁴ Frick, U., Simchen, G. *Synthesis* **1984**, 929.
- ⁵ Terntiev, A.P., Kost, A.N., Smit, V.A. *Zh. Obshch. Khim.* **1956**, 26, 557; *C. A.* **1956**, 50, 13871.
- ⁶ Farlow, D.S., Flaugh, M.E., Horvath, S.D., Lavagnio, E.R., Pranc, P. *Org. Prep. Proced. Int.* **1981**, 13, 39.
- ⁷ Biswas, K.M., Jackson, A.H. *Tetrahedron* **1968**, 24, 1145.
- ⁸ Barret, A.G.M., Dauzonne, D., O'Neil, I.A., Renaud, A. *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 4409.