



Title	インドール誘導体とプソイドハロゲンとの反応に関する研究
Author(s)	千, 文宇
Citation	大阪大学, 1978, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/32371
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

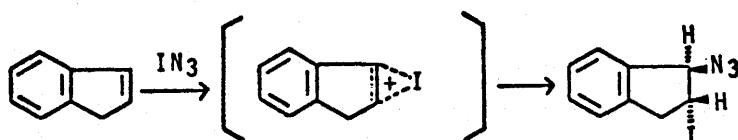
The University of Osaka

氏名・(本籍) 千文宇
 学位の種類 薬学博士
 学位記番号 第4360号
 学位授与の日付 昭和53年7月24日
 学位授与の要件 学位規則第5条第2項該当
 学位論文題目 インドール誘導体とプソイドハロゲンとの反応に関する研究
 論文審査委員 (主査) 教授 田村 恭光
 (副査) 教授 池原 森男 教授 枝井雅一郎 教授 佐々木喜男

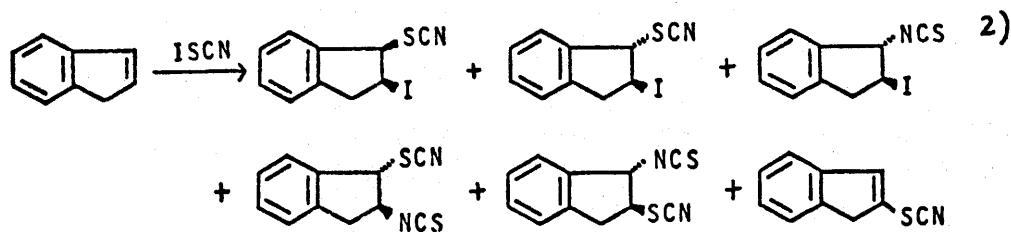
論文内容の要旨

緒論

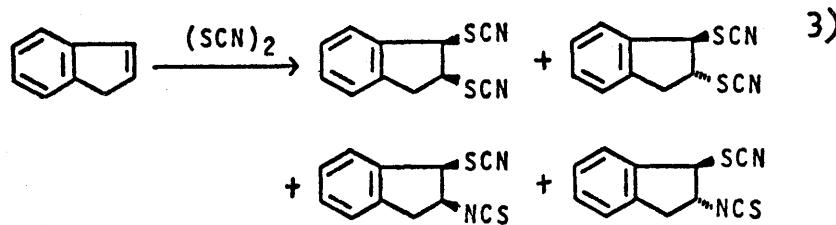
プソイドハロゲン* の有機合成化学への応用は広く研究されている。特にアジ化ヨウ素 (IN_3) は種々のオレフィンと立体及び位置特異的に反応し β -iodoazido化合物を与えることが Hassner らの広汎な研究によって明らかにされている。例えは indene は中間にヨウドニウムイオンを経て I が 2 位, N_3 が 1 位に trans に付加した 1 : 1 付加体を与えることが示されている。



一方 ISCN や $(\text{SCN})_2$ とオレフィン類との反応は非常に複雑で例えは indene との反応では次の様に多くの成績体が得られている。



* プソイドハロゲンとはハロゲンと同様な挙動を示す化合物で例えは IN_3 , BrN_3 , INCO , ISCN , $(\text{SCN})_2$, RSCI などがその最も代表的なものである。



しかしへテロ原子が二重結合に直結している場合、そのヘテロ原子がその付加反応に対してどのような影響を与えるかについてはほとんど知見がない。

そこでこのブソイドハロゲンとオレフィンとの反応におけるヘテロ原子の効果を知るため及びインドールやベンゾフランなどの複素環化合物に対してアジド基やチオシアナート基を直接導入する一般法となり得ることを期待して種々のインドール誘導体及びベンゾフランと XN_3 ($X = I$ または Br), $ISCN$, $(SCN)_2$ との反応について検討した。その結果、ヘテロ原子の効果は顕著に現われインデンの場合とは全く異なる反応性を示し、また置換基の種類及び位置により異なる反応性を示すことなど興味ある知見が得られた。

更に 3-haloindoleninium ion がこれらの反応における中間体であると考え、3-haloindolenine を用いてその反応性に関して検討し、反応機構について重要な知見を得た。

また得られた成績体の化学反応性に関して興味ある知見が得られた。

本論

第一章 インドール類とアジ化ハロゲン類との反応

第一節 1-Acyl-2,3-diazidoindolineの合成

1-Acylindole (1) ($1.7m$ mole) と IN_3 ($3.5m$ mole) とを $0-5^\circ C$ で反応させると二種類の異性体 (2 と 3) の混合物として付加体が高収率で得られた。

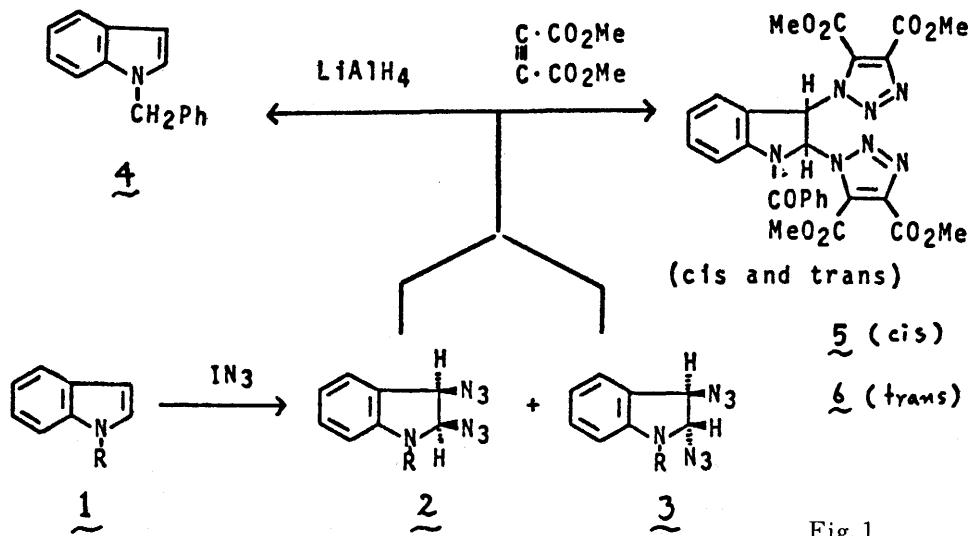


Table 1

R	Yield (%) ^a	m. p. (°C)	nmr (δ)	m. p. (°C)	nmr (δ)
COPh	80 [2 : 7] ^b	136-138	5.97 (d, H-2) $J=7\text{Hz}$ 4.98 (bd, H-3) $J=7\text{Hz}$ 5.77	oil	5.82(s, H-2) 4.54(bs, H-3) 5.99(s, H-2)
Ts	92 [1 : 1] ^b	95-96	(d, H-2) $J=7\text{Hz}$ 4.54 (bd, H-3) $J=7\text{Hz}$	113-114	4.34(bs, H-3)

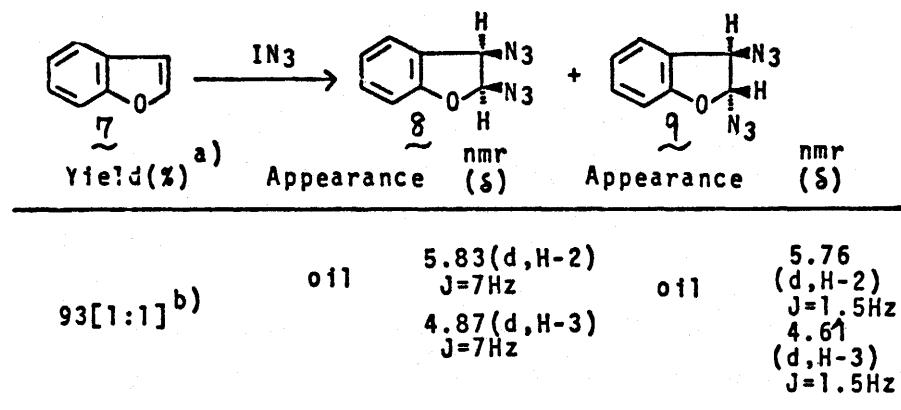
a) Total yield, b) Product ratio was determined by nmr spectroscopy.

2 及び 3 は LiAlH_4 によって 1-benzylindole (4) を与えた。また 2, 3 は dimethylacetylenedicarboxylate と反応し 1 : 2 付加体 (5 及び 6) を与えた。

異性体である 2 と 3 の立体化学については 2-H と 3-H のカップリング定数から決定した。(2 では $J_{2,3}=7\text{Hz}$, 3 では $J_{2,3}=0\text{Hz}$)⁴⁾

ベンゾフランのアジ化

1-Acylindole と IN_3 の反応との比較のために benzofuran (7) と IN_3 の反応について検討した。benzofuran (25m mole) と IN_3 (50m mole) を 0-5°C で 2 時間, 室温で 3 時間反応させると 93% の収率で cis-付加体 (8) 及び trans-付加体 (9) が約 1 : 1 の比率で得られた。立体化学は nmr スペクトルデータ [cis-体 (8) $J_{2,3}=7\text{Hz}$; trans-体 (9) $J_{2,3}=1.5\text{Hz}$]⁵⁾ 及び 塩基による脱離反応の速度の比較によって決定した。[cis-体は反応終了に 1 時間, trans-体は 24 時間を要して 3-azidobenzofuran (10) を与えた]



a) Total yield

b) Product ratio was determined by nmr spectroscopy

Fig 2

8, 9及び10はdimethyl acetylenedicarboxylateと反応してそれぞれ付加体11, 12及び13を生成した。

また10はNaBH₄で還元するとdimer (14)を与えた。

benzofuran (7)とIN₃の反応は1-acylindoleの場合とよく類似していることが分った。

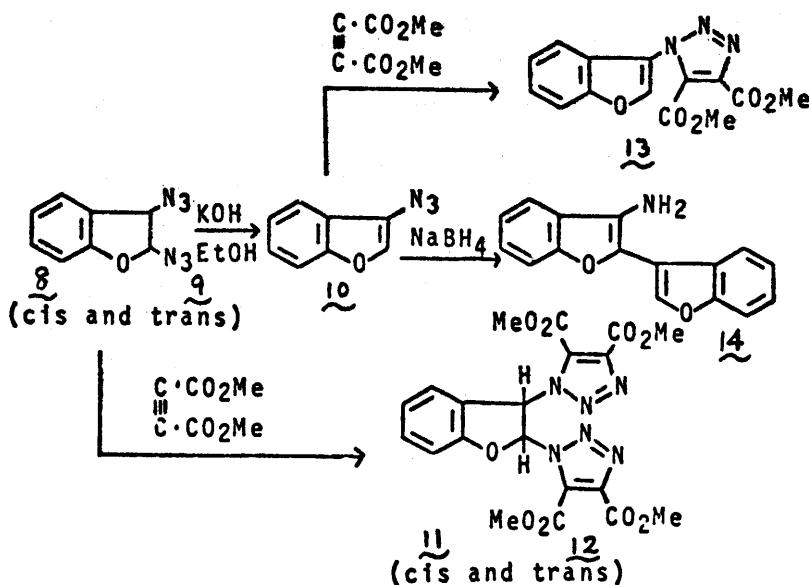


Fig 3

反応機構の考察

これらの結果はindeneの場合と同様にヨウドニウムイオンを経てインドールとIN₃の1:1付加体を与えて後S_N1機構でIがN₃によって置換されたものとして説明される。このことはtrans-3-azido-2-bromobenzofuran (15)⁶とNaN₃をAgBF₄存在下CH₃CN中反応させると8と9の混合物が得られたことから支持される。

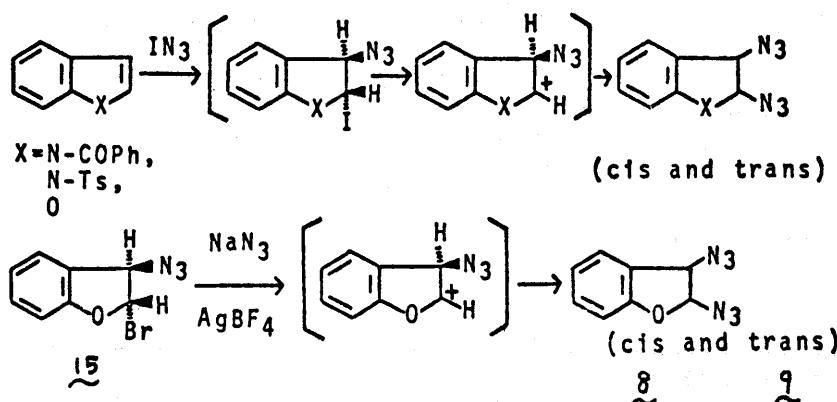


Fig 4

第二節 3-Azidoindolenineの合成

2-phenyl(または2-alkoxycarbonyl)indole類(16)はIN₃またはBrN₃との反応(Method A)及び3-haloindolenine体とNaN₃との反応(Method B)により3-azidoindolenine(17)を高収率で与えた。

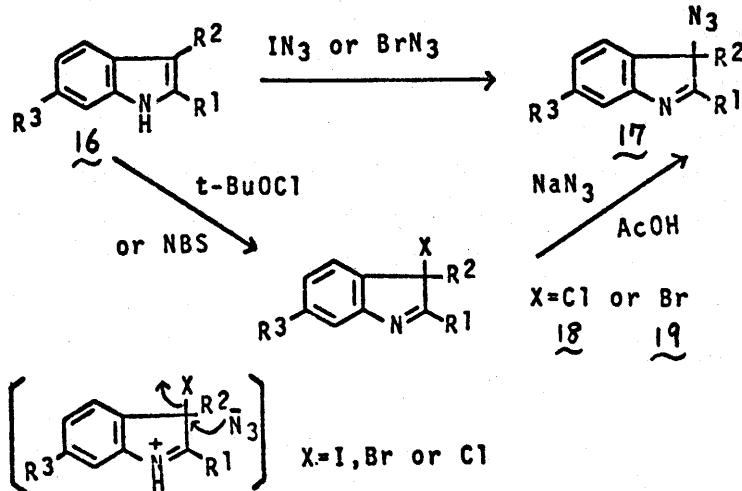


Fig 5

Method A (IN₃, BrN₃法)

1-acyliidole(1)とIN₃の反応と同様にCH₃CN中調整したIN₃と16を-10~0℃で2時間、室温で3時間反応させることにより17が得られた。しかしdimethylindole-2,3-dicarboxylate(16k)の場合はIN₃との反応が原料回収に終った。またこの反応はIN₃の代りにCH₂Cl₂中調整したBrN₃を用いても進行することが分った。

Table 2

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	by IN ₃	via 3-chloro indolenine	m. p. (°C)
a) Ph	Me	H	H	quant. (quant.) ^{a)}	quant. (quant.) ^{b)}	oil
b) Ph	Et	H	H	quant.	—	oil
c) Ph	Pr(n)	H	H	quant.	—	oil
d) Ph	Me	Me	H	quant.	—	oil
e) Ph	Me	Cl	H	quant.	—	70-71
f) Ph	Me	NO ₂	H	86	—	146-146.5
g) Ph	Me	H	Me	quant.	—	48-51
h) Ph	Me	H	Br	quant.	—	oil
i) Ph	Ph	H	H	quant. (quant.) ^{a)}	quant. (quant.) ^{b)}	106-107
j) CO ₂ Et	Me	H	H	85	quant.	46-48
k) CO ₂ Me	CO ₂ Me	H	H	n. r.	74	90-91

a) by BrN₃ b) via 3-bromoindolenine

Method B (3-Haloindolenine からの方法)

16と $t\text{-BuOCl}$ を Et_3N 存在下 0°C で, CH_2Cl_2 中反応させることにより得た 3-chloroindolenine (18) を AcOH 酸性中 NaN_3 と反応させると 17 が得られた。また 16 と NBS との反応により生成した 3-bromoindolenine (19) からも 18 と同様な反応により 17 を得た。しかし (19a) は不安定であり、単離せずにつぎの反応に用いた。

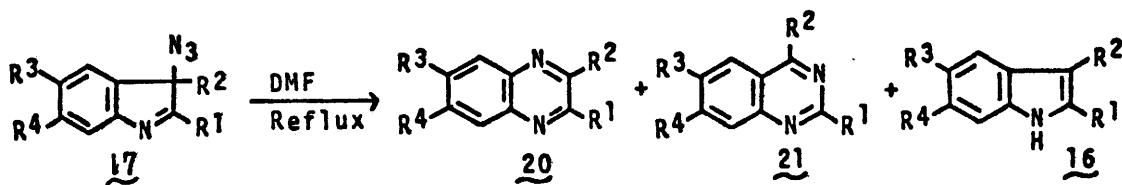
3-azidoindolenine 体は Fig. 5 の様に 3-haloindoleninium ion を中間に介し 3 位の halogen と N_3^- が置換反応をして生成すると考えられる。

これら 3-azidoindolenine の構造は ir スペクトルにおいて 2100cm^{-1} 附近に azide の吸収が存在すること、インドールの NH の吸収が消失すること及び UV スペクトルにおける吸収が indolenine 特有の吸収を示すことから決定した。また (17a) と (17i) は LiAlH_4 , NaBH_4 及び Pd-C などとの反応でインドール (16) を与えた。

3-Azidoindolenine の反応

1) 熱転位

17 を DMF 中還流すると quinoxaline (20) 及び quinazoline 誘導体 (21) が生成した。この際 16 が少量副生する。



いずれも 20 が主生成物として得られるが 17e の場合は 21 が 17f の場合は 16 が主生成物として得られた。*

Table 3

R^1	R^2	R^3	R^4	Ratio of Products (%) ^{a)}			Isolated Yield (%)			
				(20)	(21)	(16)	(20)/(21)	(20)	(21)	(16)
a) Ph	Me	H	H	64	29	7	2.3	47	26	trace
b) Ph	Et	H	H	67	29	4	2.3	47	31	trace
c) Ph	Pr(n)	H	H	76	15	9	5.1	47	17	trace
d) Ph	Me	Me	H	60	36	4	1.7	46	26	trace
e) Ph	Me	Cl	H	46	47	7	0.97	20	30	trace
f) Ph	Me	NO_2	H	15	0.7	84.3	22.3	10	0	55
g) Ph	Me	H	Me	78	15	7	5.3	34	19	trace
h) Ph	Me	H	Br	65	30	5	2.2	39	25	trace
i) Ph	Ph	H	H	95	3	2	29.4	82	0.4	trace
j) CO_2Et	Me	H	H	62	7	31	8.6	28	trace	19
k) CO_2Me	CO_2Me	H	H	~100	~0	~0	only (20)	47	0	0

a) Determined by g. l. c. analysis

これらの構造は既知化合物の場合は別途合成した標品と混融及びirスペクトルが一致することから同定した。また未知の場合は異性体である20及び21がuvでそれらの特徴的な吸収を示すのでuvスペクトルを用いてそれぞれquinoxaline (20), quinazoline (21) であることを決定した。

熱転位の反応機構の考察

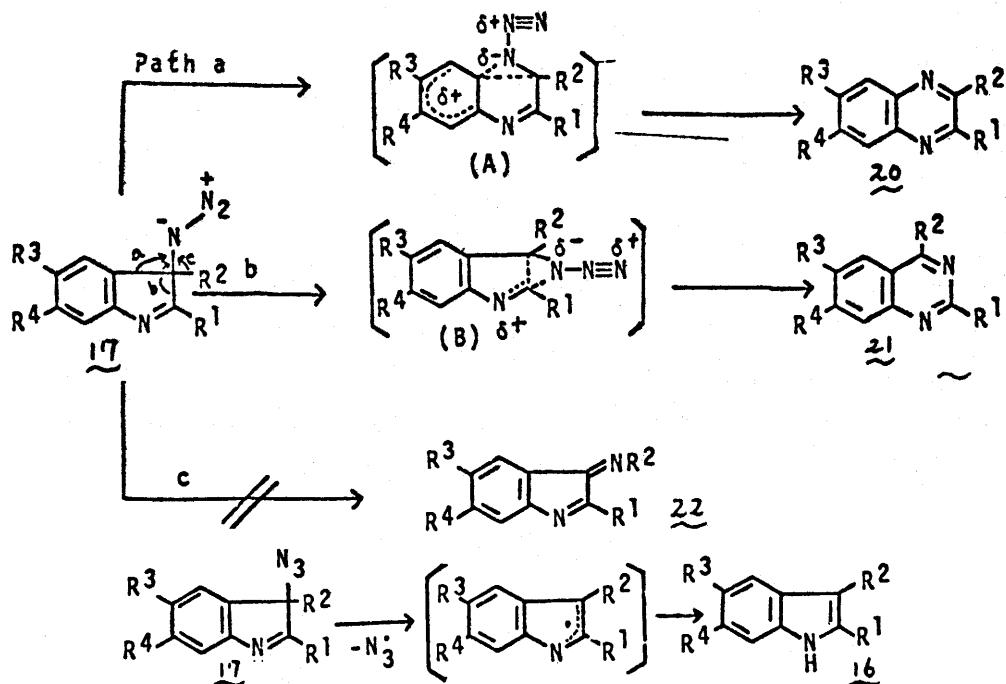
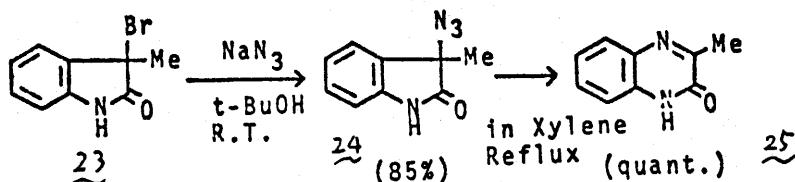


Fig. 7

Fig. 7 に示した (A) 及び (B) の中間体⁷⁾ が置換基の種類によっていずれが相対的に有利になるかを考察した。N₂が脱離するとき転位基であるphenyl基及びC=Nが関与するとすれば元来 phenyl基が転位しやすいということと C=Nが関与すれば電気陰性度が高いNに+電荷がのこるということを考えると (B) よりは (A) のほうが有利になっていると考えられる。置換基の種類によってその転位傾向が変化するのを説明すると例えばR⁴にMeのような電子供与基がつくと (A) のほうが安定化される。またR²にbulkyな置換基がつくと (B) の中間体では立体的反発があり、相対的に (A) のほうが、

※ 比較のために3-azido-3-methyloxindole (24) を合成し xylene中還流すると25のみが定量的に得られた。



この結果は一般に α -ketoazido体では acyl migration が起こりにくいということ⁹⁾ と一致している。

R^2 に電子吸引基がつくと (A) のほうが相対的に有利になって 20が多く生成していると考えられる。また R^3 にMe基がつくと相対的に (B) のほうが有利になって 20と 21の生成比が減少すると考えられる。path Cによる転位反応が起こらないのは、この転位反応が五員環の歪の解消と新しい芳香環の生成による安定化が推進力となっていると考えると理解できる。インドールはおそらくラジカル的に C-N bond がきれて生成する⁸⁾と考えている。

ii) 酸転位

3-azido-2,3-diphenylindolenine (17i) を室温で $c\text{-H}_2\text{SO}_4$ と反応させると転位化合物である 2,3-diphenylquinoxaline (20i) が 26% の収率で得られた。

iii) 光反応

3-azido-3-methyl-2-phenylindolenine (17a) 及び 3-azido-2,3-diphenylindolenine (17i) は光照射 (100W, low pressure mercury lamp) によりそれぞれもとのインドール (16a 及び 16i) を与えた。

第三節 2-Azidomethylindole の合成

2-alkylindole 類 (26) は IN_3 (Method A) との反応、また 26の chloroindolenine 体 (28) と NaN_3 との反応 (Method B) により 2-azidomethylindole (27) を高収率で与えた。

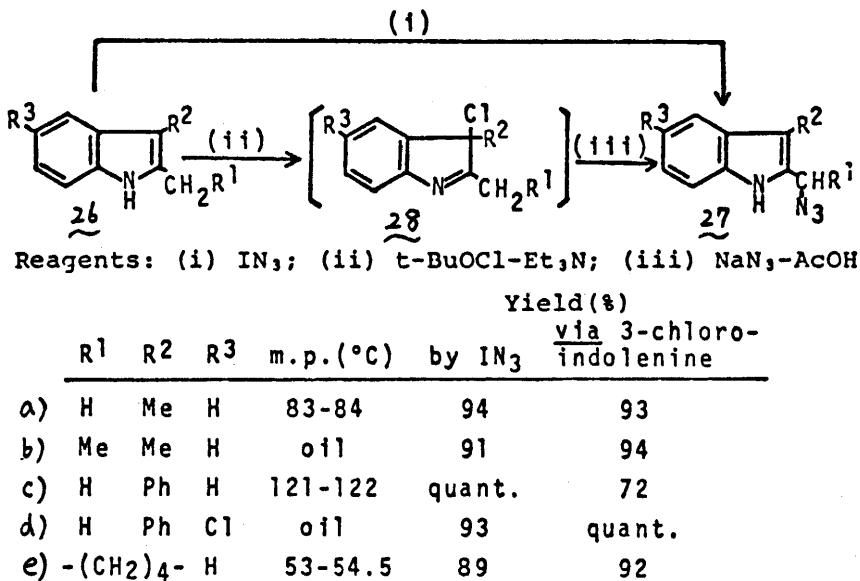


Fig. 8

Method A (IN_3 法)

$CH_3\text{CN}$ 中調整した IN_3 と 26 を $-20\text{--}30^\circ\text{C}$ で反応させることにより高収率で 27 が得られた。

Method B (chloroindolenine から)

26 と $t\text{-BuOCl}$ を $Et_3\text{N}$ 存在下 $CH_2\text{Cl}_2$ 中 -20°C で反応させると 28 が生成する。この chloroindolenine 体 (28) は単離せずに $AcOH$ 酸性中 NaN_3 と反応させると 27 が得られた。

生成物の構造は各種スペクトルデータ及び化学反応によって決定した。例えば27bはirスペクトルにおいて 3460cm^{-1} にNHの吸収が、 2100cm^{-1} にN₃の吸収があること、nmrスペクトルで2位のmethylのprotonのsignalが原料のtripletからdoubletに変化すること、また還元反応及び1,3-dipolar cycloaddition反応などによって決定した。即ち27a及び27bはLiAlH₄で還元すると26a及び26bを高収率で与えた。また26はdimethyl acetylenedicarboxylate、N-phenylmaleimideとの反応により1:1付加体である29及び30を与えた。

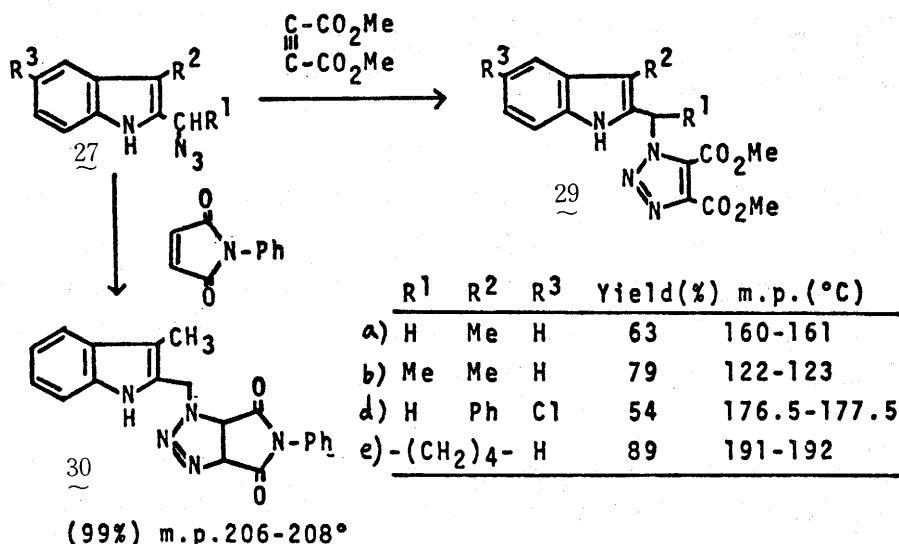


Fig. 9

1,4-Benzodiazepine¹⁰⁾への変換反応

2-azidomethylindole (27) をAcOH中O₃分解するとKetoamido体 (31) が得られた。これをPh₃Pとtoluene中反応させるとWittig typeの反応により分子内で閉環して (32) を高収率で得た。

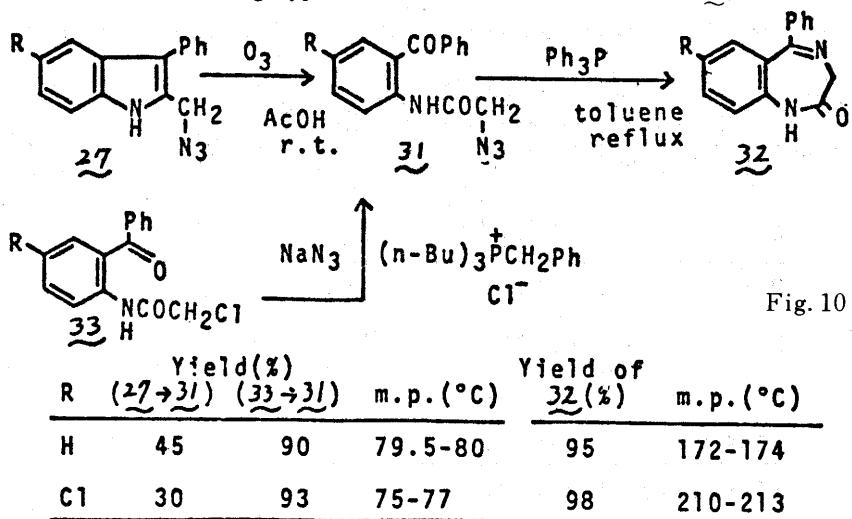


Fig. 10

反応機構の考察

2-azidomethylindole (27) の生成機構は以下の様に考えている。

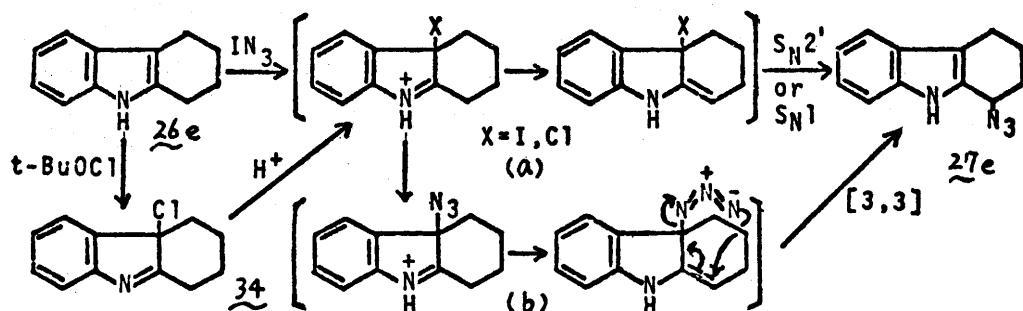


Fig. 11

即ち3-haloindoleninium ionから二重結合の異性化が起こり、ここに $\text{S}_{\text{N}}2'$ 又は $\text{S}_{\text{N}}1$ 機構で N_3^- が置換する機構 (a)¹¹ と haloindoleninium ion に N_3^- が置換反応をして後二重結合の異性化が起こり [3,3] シグマトロピーにより N_3 が転位していく機構 (b) の二つの機構が考えられる。機構 (b) はつぎの実験から支持される。即ち3-chloroindolenineと NaN_3 との CH_2Cl_2 中の反応で得た azidoindolenine (35) を AcOH 中攪拌すると (27e) が定量的に得られた。

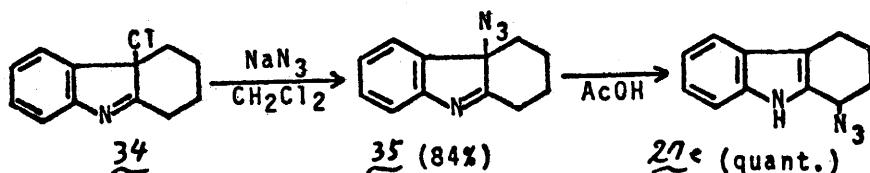


Fig. 12

2-azidomethylindole (27) の生成機構は今後さらに検討する余地があることと考えている。

第二章 インドールのチオシアノ化

第一節 3-Thiocyanatoindoleの合成

3-無置換インドール類 (36) と ISCN (Method A) または $(\text{SCN})_2$ (Method B) との反応により

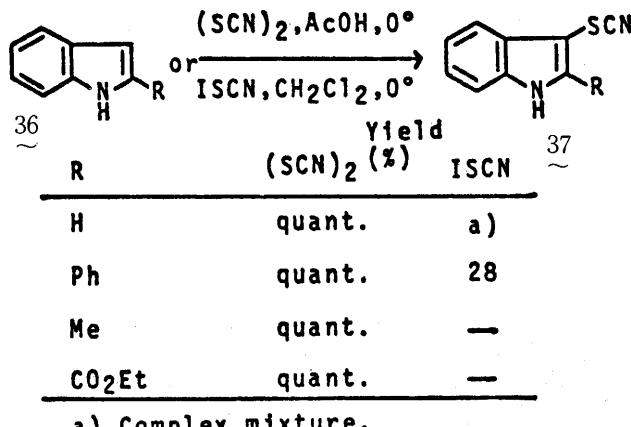


Fig. 13

3-thiocyanatoindole (37)* を与えた。これらの構造はirスペクトルにおいて2100cm⁻¹附近にSCNの吸収があること、nmrスペクトルにおいてインドールの3位のprotonのsignalが消失すること及び元素分析により決定した。

第二節 6-Thiocyanatoindoleの合成

2-phenylindole類 (38) と ISCN (Method A) または (SCN)₂ (Method B) を反応させると 6-thiocyanatoindole (39) が得られた。これら化合物のインドール核の6位にSCNが導入されたということは39bをCrO₃酸化し、ついで加水分解後得られた生成物 (40) のnmrスペクトルデータの結果から決定した。

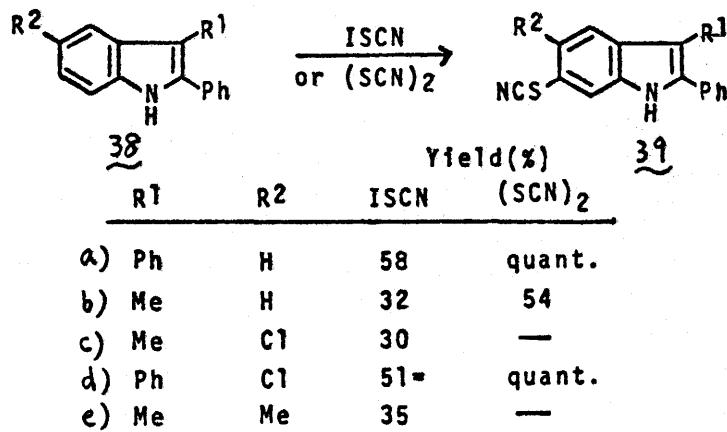


Fig. 14

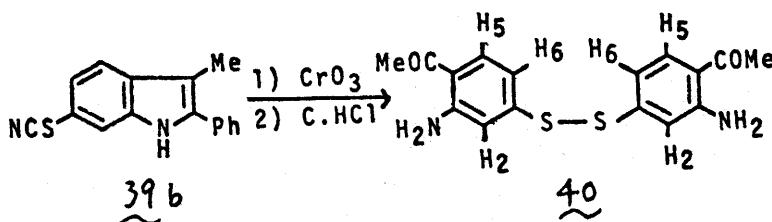


Fig. 15

IR(Cm⁻¹) 3420, 3310(NH₂), 1635(CO)
 $M^+(m/e)$ 332
 NMR H₅(7.61, d, J_{56} =9Hz)
 H₂(6.84, d, J_{26} =2Hz)
 H₆(6.60, dd, J_{56} =9Hz)
 COMe(2.40, s)

反応機構の考察

ISCNによって6位にチオシアノ化が起る機構として二つ考えられる (Fig. 16) 即ち先ず3-iodo-indoleninium ionが中間体として生成して後これにSCN⁻が6位へ求核置換する機構 (a) と SCN⁺が母核インドールへ親電子置換する機構 (b) が考えられる。

* インドール類のチオシアノ化反応はGrantらがindoleと (SCN)₂を-70°Cで反応させることにより3-thiocyanatoindoleの得られることを報告している。²⁾

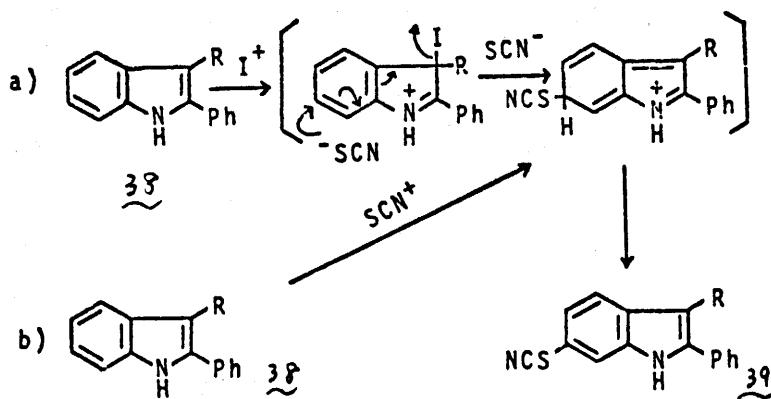


Fig. 16

第三章 3-Haloindolenineの反応性

3-置換-2-phenylindoleは XN_3 との反応で3-azidoindolenineを、 ISCN との反応で6-thiocyanatoindoleを与えることが分った。これらの反応で3-haloindolenineが重要な働きをしているものと考えた。この点についての知見を得る目的で比較的安定な3-chloro-及びbromoindolenineを選びその反応性について検討を行った。

3-Chloroindolenineの合成¹³⁾

2,3-disubstituted indole (16) と $t\text{-BuOCl}$ を Et_3N 存在下 0°C で反応させることにより 3-chloroindolenine 体が得られた。

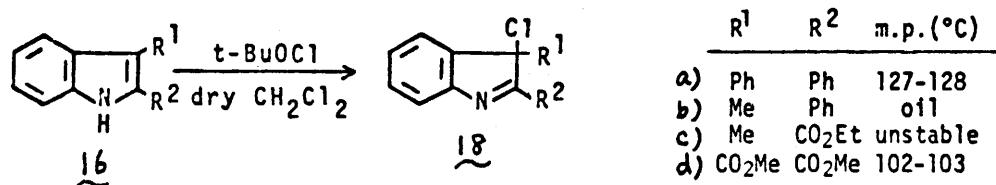


Fig. 17

18cは不安定なため単離せずにつきの反応に用いた。

3-Bromoindolenineの合成

3-置換-2-phenyl indole (16) と NBS を無水 CH_2Cl_2 中室温で反応させると 3-bromoindolenine 体が得られた。

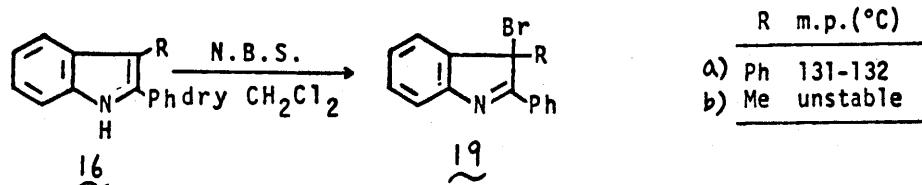


Fig. 18

19bも3-chloro体と同様に不安定なため単離せずに反応に用いた。

3-haloindolenineと各種求核試薬との反応

i) NaN_3 との反応

3-chloro (18) 及び3-bromoindolenine (19) と NaN_3 を酢酸中反応させると対応する3-azidoindolenine (17) が得られた。(Table 2)

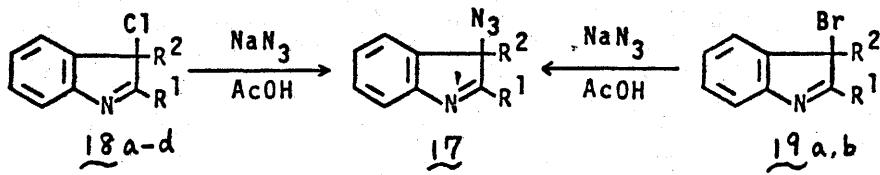


Fig. 19

ii) NaOAc 及び AgOAc との反応

3-chloroindolenine (18) と NaOAc の AcOH 中での反応により3-acetoxyindolenine (41) が得られた。また3-chloro- (18) あるいは3-bromoindolenine (19) と AgOAc を反応させると定量的に (41) が得られた。ところが19に NaOAc を反応させると 41 は全く得られず6-bromoindole体 (42) がそれぞれ91, 86%の収率で得られた。

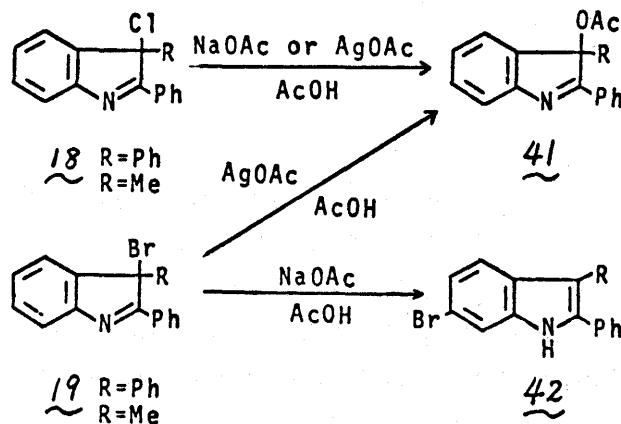


Fig. 20

iii) $[\text{NaI}, \text{PhSH}, \text{Ph}_3\text{P}]$ との反応

3-chloro- (18) あるいは3-bromoindolenine (19) に NaI , PhSH , Ph_3P を反応させるとクロル化またはブロム化する前のインドール (16) が生成し、同時にそれぞれヨウ素, $(\text{PhS})_2$, $\text{Ph}_3\text{P}=\text{O}$ が副生する。

iv) NaBr 及び NaSCN との反応

18に NaBr を反応させると6-bromoindole (42)が定量的に得られた。また18あるいは19に NaSCN を反応させると6-thiocyanatoindole (39) が定量的に得られた。

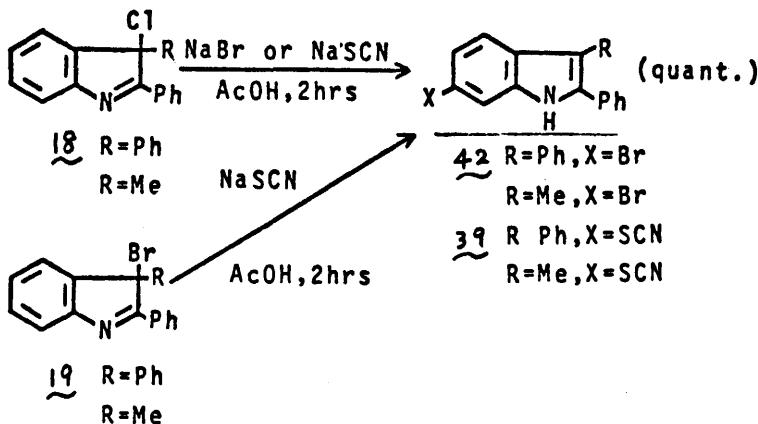
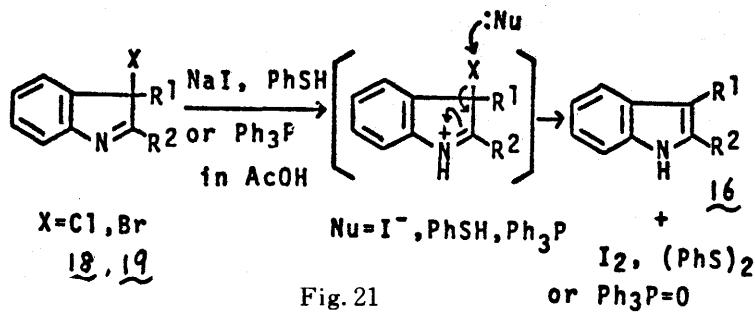
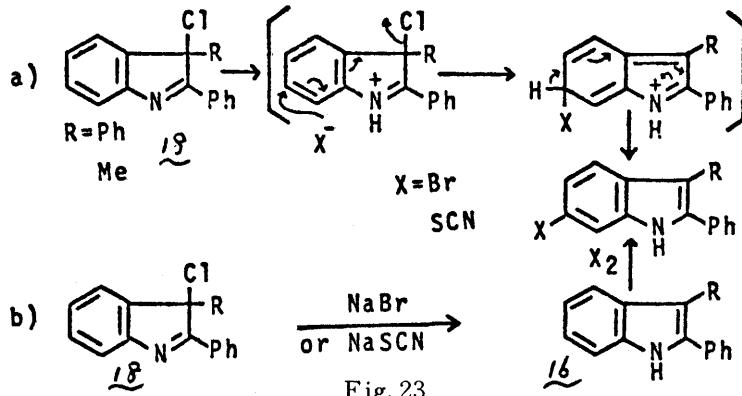


Fig. 22

反応機構の考察

3-azido (17) あるいは 3-acetoxyindolenine (41) の生成は求核試薬が 3-haloindolenine の 3 位で置換反応を起したものと考えられる。求核試薬が NaI , PhSH , Ph_3P の場合にはこれがハロゲン原子を直接攻撃するためインドール (16) を与えたものと考えられる。

更に 3-haloindolenine と NaBr , NaSCN との反応においては Br^+ 及び SCN^+ [これらは Br^- , SCN^- が 3-haloindolenine のハロゲン原子を攻撃することにより生成] が 16 へ親電子置換する (b) との二通りが考えられる。



しかし、N,N-dimethylanilineの存在下同反応を行った際N,N-dimethylanilineのp-Br体及びp-SCN体が高収率で得られることとindole類と $(SCN)_2$ をAcOH中反応させると6-SCN体が高収率で得られることなどで機構(b)により反応が進行しているものと考えられる。

更に3-azidoあるいは3-acetoxy体と6-Br or SCN体を生成する反応の差異は求核試薬のhard, softの概念¹⁴⁾で説明できる。

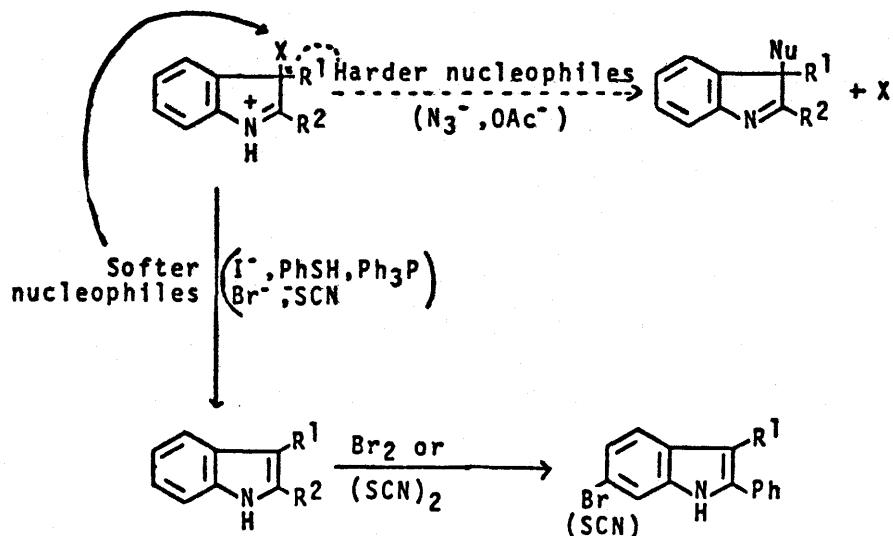


Fig. 24

即ちN₃⁻, OAc⁻のようなよりハードな求核試薬は炭素原子を攻撃、I⁻, PhSH, Ph₃P, Br⁻, SCN⁻のようなよりソフトな求核試薬は塩素原子を攻撃しインドールにもどり、さらにBr⁻, SCN⁻のときには副生するBr₂, (SCN)₂(またはこれらと等価なもの)がインドールに親電子的に攻撃してそれぞれ対応する化合物が生成すると考えられる。

結論

インドール類とプソイドハロゲンの反応によりN及びS-官能基であるアジド基及びチオシアノ基を直接インドール骨格に導入する合成法を確立すると共にその反応機構についても知見を得ることが出来た。またその生成物はインドールから他のring systemに、またインドールの側鎖に他のring systemを有する化合物にみちびけることなどから興味ある合成中間体となることが考えられる。

引用文献

- 1) A. Hassner, Accounts Chem. Res., 4, 9 (1971) and the references cited therein.
- 2) P. D. Woodgate, H. H. Lee, P. S. Rutledge, and R. C. Cambie, Tetrahedron Lett., 1976, 1531.
- 3) R. G. Guy, R. Bonnett, and D. Lanigan, Chem. and Ind. (London), 1969, 1702.
- 4) F. A. L. Anet and J. M. Muchowski, Chem. and Ind. (London), 1963, 81.
- 5) M. P. Mertes and L. J. Powers, J. Org. Chem., 36, 1805 (1971).

- 6) T. Okuyama, K. Kunugiza, and T. Fueno, Bull. Chem. Soc. Japan., **47**, 1267 (1974).
- 7) W. H. Saunders, Jr. and J. C. Ware, J. Am. Chem. Soc., **80**, 3328 (1958).
- 8) R. A. Abramovitch and E. P. Kyba, Chem. Commun., **1969**, 265.
- 9) J. H. Boyer and D. Straw, J. Am. Chem. Soc., **75**, 2683 (1953).
- 10) L. H. Sternbach, R. I. Fryer, W. Metlesics, E. Reeder, G. Sach, G. Saucy, and A. Stempel, J. Org. Chem., **27**, 3788 (1962).
- 11) W. I. Taylor, Proc. Chem. Soc., **1962**, 247.
- 12) M. S. Grant and H. R. Snyder, J. Am. Chem. Soc., **82**, 2742 (1960).
- 13) R. J. Owellen, J. Org. Chem., **39**, 69 (1974).
- 14) T. -L. Ho, "Hard and Soft Acids and Bases Principle in Organic Chemistry," Academic Press, 1977.

論文の審査結果の要旨

本論文はインドール誘導体とプソイドハロゲンとの反応の全容を明らかにするとともにこの反応を用いてインドール誘導体に直接アジド基やチオシアナート基を導入する合成法を確立したものである。著者はさらにこの反応で得られた3-azidoindolenineの転位によるquinoxaline及びquinazolineへの変換, 2-azidomethylindoleより1,4-benzodiazepineへの変換など興味ある反応を明らかにした。

以上の業績は合成化学に寄与するところ大で学位論文に価するものと認める。