

酸性触媒下における Indole の Dimerisation (複素環式化合物の合成研究 第 351 報¹⁾)

亀谷哲治, 鈴木敏夫

東北大学医学部薬学科²⁾

The Dimerisation of Indole in the Presence of Acidic Catalyst (Studies on the Syntheses of Heterocyclic Compounds. CCCLI)

TETSUJI KAMETANI and TOSHIO SUZUKI

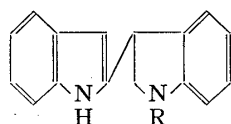
Pharmaceutical Institute, Tohoku University²⁾

(Received October 30, 1969)

Treatment of indole with benzoyl chloride in chloroform afforded a mixture of 2,3-dihydro-2-(3-indolyl)indole (II) hydrochloride, 1-benzoyl-2,3-dihydro-3-(2-indolyl)indole (IV) and trimer (V). The compound (II) was synthesized and proposed to be 2,3-dihydro-3-(2-indolyl)indole (I) hydrochloride by O. Schmitz-DuMont, but, afterwards, H.F. Hodson, *et al.* corrected the above mentioned compound (I) to be 2,3-dihydro-2-(3-indolyl)indole (II) hydrochloride by Hofmann degradation. We could confirm the structure proposed by Hodson by examination of nuclear magnetic resonance (NMR) spectral data of the compound (II) and ethyl 2,3-dihydro-2-(3-indolyl) indole-1-carboxylate (III).

1930 年 Schmitz-DuMont ら³⁾ は indole のベンゼン溶液中に塩酸ガスを導入し 2,3-dihydro-3-(2-indolyl) indole (I) の塩酸塩を得たと報告している。1957 年 Hodson ら⁴⁾ は I を Hofmann 分解しその成績体より Schmitz-DuMont ら³⁾ の提出した構造式はあやまりで、その構造は 2,3-dihydro-2-(3-indolyl) indole (II) の塩酸塩であると報告している。今回われわれはそれらの反応を追試し、さらに成績体の薬理作用を検討する目的で若干の酸性触媒下における反応を試み、その成績体について検討したところ若干の知見が得られたので報告する。

最初に Schmitz-DuMont ら³⁾ の方法に準じて合成した化合物 (II) およびそのエトキシカルボニル体 (III) の核磁気共鳴 (NMR) スペクトルを検討することにより Hodson ら⁴⁾ の提出した構造式 (II) の正しいことを立証した。なお化合物 (II) は indole をクロロホルム中 benzoyl chloride と反応させることによっても生成し、その際化合物 (IV) および (V) が生成することも判明した。

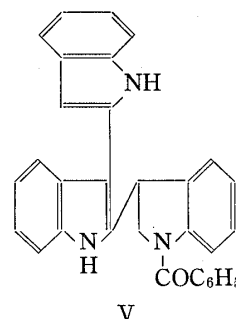


I: R=H

IV: R=COC₆H₅

II: R=H

III: R=COOEt



V

Chart 1

1) 第 350 報: 亀谷哲治, 水島正勝, 薬誌, 90, 696 (1970).

2) Location: Aobayama, Sendai.

3) O. Schmitz-DuMont, B. Nicolajannis, *Ber.*, 63, 323 (1930).4) H.F. Hodson, G.E. Smith, *J. Chem. Soc.*, 1957, 3544.

まず Schmitz-DuMont ら³⁾ の方法により合成した化合物が 2,3-dihydro-3-(2-indolyl)indole (I) の塩酸塩であると考えれば, その free base の NMR スペクトルにおいて indole の 3 位のプロトンが 2,5-dimethylindole,⁵⁾ 5-chloro-2-methylindole⁵⁾ あるいは N-methyl-2-phenylindole⁶⁾ のように 6.1—6.5 ppm の間付近に認められるはずである. しかし化合物 (II) においては上記プロトンのシグナルが 6.98 ppm に, また化合物 (III) においては 7.0 ppm に現われていることは indole の結合位が 3 位であることを示すものであり, indoline との結合位も化合物 (II) の NMR スペクトルの検討より明らかとなる. すなわち化合物 (II) の NMR スペクトルにおいて 5.0 ppm に現われていた A_2X type の methine プロトンのシグナルがエトキシカルボニル化することにより, 5.75 ppm と非常に低磁場に移動している. この事実は indoline との結合位が 2 位であることを示しており, かつエトキシカルボニル化されたためいちばん影響を受ける位置に methine プロトンが存在するためと考えられる.

以上の事実は Schmitz-DuMonst ら³⁾ が提出した構造式 (I) はあやまりで 2,3-dihydro-2-(3-indolyl) indole (II) の塩酸塩であることを示すものである.

化合物 (IV) は Ehrlich 試薬に対して陽性, Beilstein 反応陰性で, その赤外線吸収 (IR) スペクトル (KBr) において 3350 cm^{-1} に indole ring の NH, 1650 cm^{-1} にアミド C=O, 705 cm^{-1} にモノ置換ベンゼンの吸収が見られ, その紫外線吸収 (UV) スペクトル (MeOH) において λ_{max} 273, 280, 290 $m\mu$ に indole に基づく吸収が認められ, NMR スペクトル (CDCl_3) において 3.25 ppm に A_2X type の methylene に基づくシグナルが $J=6\text{ cps}$ の doublet として, 4.5 ppm に A_2X type の methine に基づくシグナルが $J=6\text{ cps}$ の triplet として, 6.48 ppm に indole の 3 位のプロトンのシグナルが broad singlet⁶⁾ として認められ, これは indole の NH との long range coupling によるものであり, このものは重水素置換することにより sharp singlet となることから indole の 3 位との coupling によるものであることが明らかとなる. また 7.0—7.5 ppm に 13 個の芳香核プロトンに基づくシグナルが multiplet として, 8.0—8.2 ppm には 1 個の重水素置換可能なプロトンのシグナルが認められる. Mass スペクトルにおいては M^+ が m/e 338 に, $M-\text{COPh}$ が m/e 233 に, $M-\text{COPh}-116$ が m/e 117 に現われている. また化合物 (IV) をエタノール中水酸化カリウムにより加水分解して得られた化合物 (I) の NMR, IR スペクトルおよび薄層クロマトグラフィー (TLC) が化合物 (II) のそれと一致しないこと, さらに Mass スペクトルにおいて M^+ が m/e 234 に M^+-1 が 233 に M^+-117 が m/e 117 に現われていることから indole の 3 位と indoline の 2 位との結合の可能性は否定される. また indole の 3 位, indoline との 3 位の結合の可能性もまた文献記載⁷⁾ の方法で合成した標品との比較により否定される.

以上の事実から IV は indole の 2 位と indoline の 3 位が結合している 1-benzoyl-2,3-dihydro-3-(2-indolyl) indole であることが判明した.

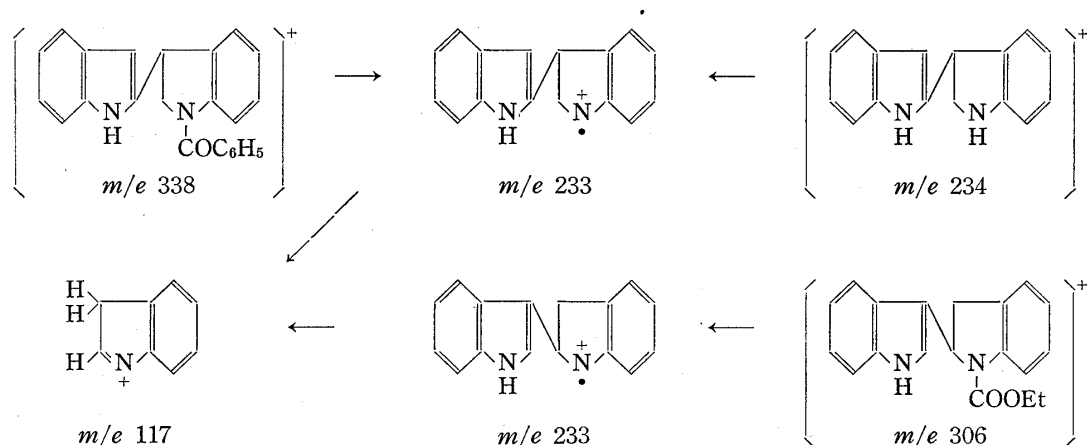


Chart 2

5) "NMR Spectra Catalog," No. 1, Varian Associates, Palo Alto, California, p. 228, 255.

6) L. A. Cohen, J.W. Daly, H. Kny, B. Witkop, *J. Am. Chem. Soc.*, **82**, 2184 (1960).

7) W.R. Carpenter, M.S. Grant, H.R. Snyder, *J. Am. Chem. Soc.*, **82**, 2739 (1960).

最後に化合物 (V) は IR スペクトル (KBr) において 3350 cm^{-1} に indole ring の NH, 1650 cm^{-1} にアミド C=O, 705 cm^{-1} にモノ置換ベンゼンの吸収が, UV スペクトル (MeOH) において λ_{max} 272, 278, 289 m μ に indole に基づく吸収が認められ, NMR スペクトル [(CD₃)₂SO] において 3.5 ppm に A₂X type の methylene に基づくシグナルが $J=6$ cps の doublet として, 4.75 ppm に A₂X type の methine に基づくシグナルが $J=6$ cps の triplet として, 6.8—7.7 ppm には 17 個の芳香核プロトンに基づくシグナルが multiplet として, 6.23 ppm に indole の 3 位のプロトンに基づくシグナルが broad な singlet として, 10.5—10.7 ppm には 2 個の重水素置換可能なプロトンのシグナルが認められ, Mass スペクトルにおいて M⁺ が m/e 453 に M-COPh が m/e 348 に M-COPh-231 が m/e 117 に現われている。

なお trimer の構造に関しては種々の構造異性体の可能性も考えられるが, 以上の結果および元素分析値, spectral data, ならびに化合物 (IV) の種々の spectral data を考え合わせると trimer は V なる構造式を有する化合物と推定するのがもっとも妥当と考えられる。なお上記化合物の薬理作用は目下検討中である。

実 験 の 部⁸⁾

Ethyl 2,3-Dihydro-2-(3-indolyl)indole-1-carboxylate (III) II の塩酸塩の 36 mg を N,N-dimethylformamide 5 ml にとかし, これに (Et)₃N 10 滴を加えさらに攪拌下, クロル炭酸エチル 10 滴を加え室温で 2 hr 攪拌後反応液を 5 倍量の水にあげ benzene で抽出, benzene 層を 10% HCl, 飽和食塩水で洗浄後, K₂CO₃ で乾燥。溶媒を留去することにより淡黄色鉛状物 40 mg を得。IR_{max}^{CHCl₃} cm^{-1} : ν_{NH} 3400 (NH in indole ring), 1680 (carbamoyl C=O). NMR (δ in CDCl₃): 1.19 (3H, triplet, $J=9$ cps, COOCH₂CH₃), 4.14 (2H, quartet, $J=9$ cps, COOCH₂-CH₃), 3.13 (1H, quartet, $J=18$ cps, $J=4$ cps, CH_A H_B-CH_X), 3.7 (1H, quartet, $J=18$ cps, $J=9$ cps, CH_A H_B-CH_X), 5.79 (1H, quartet, $J=9$ cps, $J=4$ cps, CH_A H_B-CH_X), 7.0 (1H, the proton of a position in indole ring), 7.05—7.5 (7H, multiplet, aromatic protons), 8.0—8.2 (1H, NH, exchanged with D₂O), 7.8 (1H, quartet, $J=10$ cps, $J=2$ cps, aromatic proton). Mass: M⁺ m/e 306, M⁺-COOEt m/e 233, M⁺-COOEt-116 m/e 117.

1-Benzoyl-2,3-dihydro-3-(2-indolyl)indole (IV) Indole 3.5 g を CHCl₃ 30 ml に溶かし, 氷冷攪拌下, benzoyl chloride 3.4 g を滴下。室温で 12 hr 攪拌し析出した化合物 (II) の塩酸塩の結晶をろ過し, 母液を 10% HCl で洗浄後 CHCl₃ 層を水洗, K₂CO₃ で乾燥後溶媒を留去することにより暗赤色油状物を得。これを 70 g のシリカゲルを用いカラムクロマトグラフィーに付し benzene 流出液より淡黄色鉛状物 1.5 g を得。CHCl₃-*n*-hexane より再結晶することにより mp 118—121° の無色針状晶 (IV) を得。Anal. Calcd. C₂₃H₁₈ON₂: C, 81.63; H, 5.63; N, 8.23. Found: C, 82.02; H, 5.40; N, 8.61.

つぎに benzene-CHCl₃ (4:1) の流出液より化合物 (V) 200 mg を得。MeOH より再結晶することにより mp 204—205° の無色針状晶を得。Anal. Calcd. C₃₁H₂₃ON₃: C, 82.09; H, 5.11; N, 9.27. Found: C, 81.79; H, 5.61; N, 9.27.

2,3-Dihydro-3-(2-indolyl) indole (I) Benzoyl 体 (IV) 140 mg を KOH 1 g, H₂O 5 ml および EtOH 50 ml に加え 2 日間加熱還流後, 溶媒を留去し。少量の水を加え CHCl₃ で抽出。CHCl₃ 層を飽和食塩水で洗浄後 K₂CO₃ で乾燥。溶媒を留去することにより 50 mg の褐色カルメラ状物を得。シリカゲルカラムクロマトグラフィーなど種々結晶化を試みたがすべて不成功に終わったが TLC⁹⁾ では one spot を示した。なお塩酸塩にしたものを free にして TLC に付すと数個のスポットが現われ, これは酸によりさらに重合が進んだものと思われる。IR_{max}^{CHCl₃} cm^{-1} ν_{NH} 3430 (NH in indole ring), ν_{CH} 2880. NMR (δ in CDCl₃): 3.3¹⁰⁾ (2H, doublet, $J=7$ cps, -CH₂-CH-), 4.57 (1H, triplet, $J=7$ cps, -CH₂-CH-), 6.2—7.5 (9H, multiplet, aromatic protons), 3.35 (1H, NH, exchanged with D₂O), 7.65—7.85 (1H, NH of indole ring, exchanged with D₂O).

謝辞 終わりに元素分析を担当された本学薬学科中央分析室の長谷部礼子嬢, 川上綾子嬢, および NMR 測定を担当された薬学科の只野優子嬢, および Mass スペクトルを測定していただいた本学薬学科の平田尚司氏のかたがたに深謝する。

8) 融点未補正。

9) $R_f=0.74$ (on silica gel; CHCl₃: MeOH=9:1)。

10) 化合物 (IV) の methylene の chemical shift と化合物 (I) の methylene のそれとの間に差がないのは benzoyl 基の benzene 環の anisotropy を受けることによるものと思われる。