

3-Haloindolenine의 反應性에 관한 研究(I)

千文字 · 金文煥

서울대학교 藥學大學

(Received August 15, 1981)

Moon Woo Chun and Moon Hwan Kim

College of Pharmacy, Seoul National University, Seoul 151, Korea

Reactivity of 3-Haloindolenines(I)

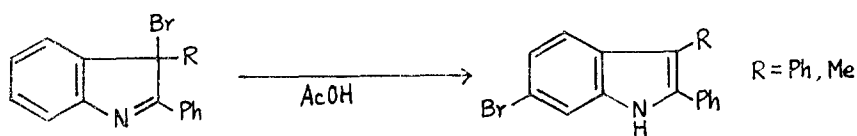
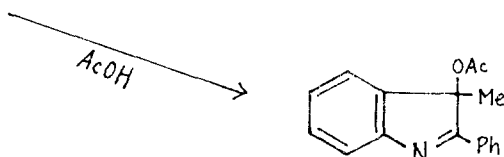
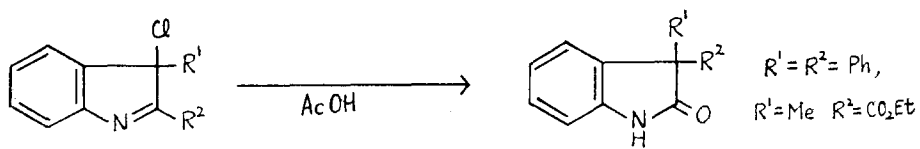
Abstract—Reaction of 3-chloroindolenine with acetic acid gives oxindole and acetoxindole. Similar treatment of 3-bromoindolenine affords 6-bromoindole. Reaction of 3-chloro- and 3-bromoindolenine with methanolic sodium hydroxide gives 3-methoxyindolenine, 2-methoxyindolenine and oxindole. Thermal reaction of 3-bromoindolenine in 1, 1', 2, 2'-tetrachloroethane gives 6-bromoindole but no reaction is occurred in 3-chloroindolenine. Photolysis of 3-chloroindolenine gives indole, 4-, 5- and 7-chloroindole.

3-Haloindolenine 은 1956年 indole alkaloid의 分野에서 活性中間體로 등장한¹⁾ 이래 indole alkaloid의 합성과 변환반응에 널리 이용되고 있다. 간단한 indole 유도체에의 치환기도입 또는 環變換反應에도 응용되며 indole의 halogen 化에 있어서 중간체로 추정²⁾되는 등, indole 화학분야에서 중요한 역할을 하고 있다. 3-haloindolenine은 극히 다양한 반응성을 나타내며 동일한 화합물에서도 반응조건의 차이에 따라 生成物이 달라지게 되며, 또한 같은 조건하에서도 構造의 차이에 의해 反應性이 달라지는 등, 흥미있는 분야라 할수있다. 現在까지 알려진 3-haloindolenine의 反應性으로서는 oxindole 또는 2-alkoxyindole의 生成반응³⁾, 分子內閉環反應⁴⁾, 3-치환 indolenine의 生成반응^{5a)5b)}, 2位の methylene chain에 관능기가 도입된 indole의 生成반응^{5a)5c)}, 및 indole의 benzene ring에 halogen이 치환된 indole의 生成반응⁶⁾ 등을 들수가 있다. 이상과 같이 3-haloindolenine은 여러가지 type의 反應性을 나타내므로 合成的으로 有用한 中間體라 할수있다. 특히 3-치환 indolenine의 生成反應에 관해서는 著者等이 수종의 3-haloindolenine을 합성, 이것의 여러종류의 nucleophile과의 反應性에 대하여 報告⁶⁾한바 있다. 즉 nucleophile이 N_3^- , OAc^- 인 경우에는 3位에서 求核置換反應이 일어나며 I^- , $PhSH$, Ph_3P 인 경우에는 元來의 indole이, Br^- , SCN^- 인 경우에는 indole의 6 또는 5位에 Br 또는 SCN 이 치환된 indole 유도체가 얻어졌다.

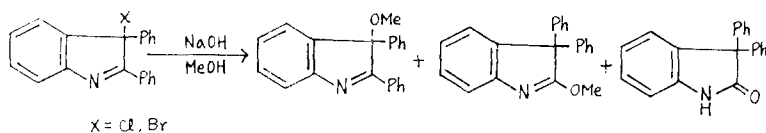
계속하여 著者等은 3-haloindolenine의 合成的인 有用性을 찾기 위해 이것의 酸 및 鹽基조건하에서의 거동 및 光, 熱에 대한 거동에 관하여 검토한 결과, 3-chloroindolenine은 초산중 oxindole 및 acetoxindolenine을 生成하였으며 이에 대해 3-bromoindolenine은 동일조건하에 6-bromoindole을 生成하였다(Scheme I).

또한 3-chloro 및 3-bromoindolenine을 $NaOH$ 존재하 $MeOH$ 중 還流하면 3-methoxyindolenine, 2-methoxyindolenine 및 oxindole이 生成되었다(Scheme II).

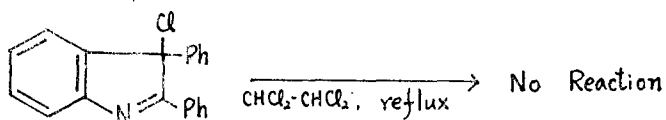
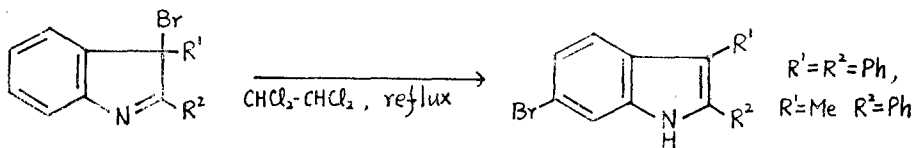
熱 및 光에 대해서는 다음과 같은 반응성을 나타내었다. 즉 3-bromoindolenine을 1, 1', 2, 2'-



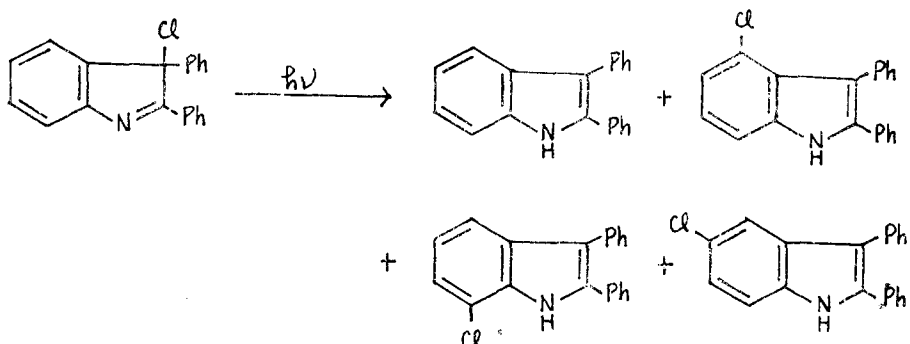
Scheme I



Scheme II



Scheme III



Scheme IV

tetrachloroethane 중 환류하면 6-bromoindolenine 을 얻었으나 동일조건하에서 3-chloroindolenine 은 변화가 없었다(Scheme III).

3-chloroindolenine 을 光반응 시키면 indole 및 indole 의 benzene 環에 염소가 치환된 유도체들의 混合物이 생성되었다(Scheme IV).

實驗方法 및 實驗結果

融點은 補正하지 않았으며 赤外線吸收 spectrum(IR)은 Hitachi EPI-G2, 紫外線吸收 spectrum(UV)은 Hitachi 124 核磁氣共鳴 spectrum(NMR)은 Hitachi R-20A 를 각각 使用하였으며 質量分析 spectrum(Mass)은 Hitachi RMU-6D 를 使用하여 70eV 의 직접법으로 분석하였다. NM R spectrum 의 內部표준으로서 TMS 를 使用하였으며 GLC 는 Shimadzu GC-4B gas chromatograph [nitrogen as carrier gas; 2mx4mm column packed with 5% SE-30 at 280°] 를 使用하였다. 또한 preparative TLC 는 Merck Silica gel GF₂₅₄ 을, column chromatography 는 Merck Silica gel 60 을 각각 使用하였다.

1. 3-Chloroindolenine 의 合成⁷⁾—3-chloroindolenine 은 indole 類(1m mole)와 triethylamine(0.3 ml)의 CH₂Cl₂(5ml) 용액에 tert-butylhypochlorite¹⁾(0.3ml)를 반응시키는 常法에 依해 合成하였다.

2. 3-Bromoindolenine 의 合成—1) 3-bromo-2, 3-diphenylindolenine 의 合成: 2, 3-diphenylindole 300 mg (0.943 m mole)의 無水 CH₂Cl₂ 용액에 室溫에서 교반하면서 N-bromosuccinimide 168 mg(0.943 m mole)을 10分間에 걸쳐 가한다. 실온에서 30分間 교반후, 용매를 유거, 잔사를 column chromatography(silica gel-CHCl₃)로 精製, ligroin 으로 再結晶하여 黃色結晶 391 mg (quantitative yield)을 얻는다. m.p. 131~132° IR $\nu_{\max}^{\text{KCl}}\text{cm}^{-1}$: 1530 (C=N); UV $\lambda_{\max}^{\text{CH}_2\text{Cl}_2}\text{nm}(\log \epsilon)$: 260(4.03), 318(3.70).

Anal. Calcd. for C₂₀H₁₄NBr; C, 68. 98; H, 4.05; N, 4.02; Found; C, 69. 18; H, 4.00; N, 4.02.

2) 3-bromo-3-methyl-2-phenylindolenine 의 合成: 上記 2의 1)의 合成과 同一하게 처리하여 3-methyl-2-phenylindole 로 부터 얻은 3-bromo-3-methyl-2-phenylindolenine 은 不安定하므로 單離하지 않고 CH₂Cl₂ 용액을 그대로 다음反應에 使用하였다.

3. 3-Haloindolenine 의 초산중 反應—1) 3-Chloro-2, 3-diphenylindolenine 의 반응: 3-chloro-2, 3-diphenylindolenine 200 mg(0.630m mole)을 초산 20 ml에 녹이고 실온에서 72時間 교반후 초산을 減壓溜去하여 얻어진 結晶을 ligroin 으로부터 再結晶하여 3, 3-diphenyloxindole⁸⁾ 174 mg (quantitative yield)을 얻는다. m.p. 231~232° (lit.^{8a)} 227~228°).

2) 2-ethoxycarbonyl-3-chloro-3-methylindolenine 의 반응: 2-ethoxycarbonyl-3-chloro-3-methylindolenine 은 不安定하여 2-ethoxycarbonyl-3-methylindole 로 부터 合成한 CH₂Cl₂ 용액을 그대로 반응에 使用, 3의 1)과 동일하게 처리, CH₂Cl₂ 및 초산을 減압유거한 잔사를 column chromatography (silica gel-benzene)로 정제하여 갈색油狀의 3-ethoxycarbonyl-3-methylindole 을 定量的으로 얻는다.

IR $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}\text{cm}^{-1}$: 3440(NH), 1720(CO₂Et), 1710(NHCO),

NMR (CDCl₃) δ : 1.18(3H, t, J=7Hz, CO₂CH₂CH₃), 1.70(3H, s, CH₃), 4.15(2H, q, J=7Hz, CO₂CH₂CH₃), 7.00~7.40 (5H, m, arom.), 9.26(1H, m, NH), Mass m/e 219(M⁺).

3) 3-chloro-3-methyl-2-phenylindolenine 의 반응: 3의 1)과 同一하게 처리, 초산을 減압 유

거한 잔사를 preparative TLC (silica gel-benzene)에서 분리하여 갈색의 油狀物質 3-acetoxy-3-methyl-2-phenylindolenine 130mg(50%)을 얻는다. IR $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$ cm⁻¹: 1740(CO₂Me), 1530(C=N),

NMR(CDCl₃) δ : 1.72(3H, s, 3-CH₃), 2.00(3H, s, OCOCH₃), 7.05~8.25(9H, m, arom.), Mass m/e 265(M⁺).

4) 3-bromo-2, 3-diphenylindolenine의 反應: 3-bromo-2, 3-diphenylindolenine 200mg을 3의 1)과 동일하게 처리하여 얻은 결정을 ligroin으로부터 재결정하여 6-bromo-3-methyl-2-phenylindole 184 mg(92%)을 얻는다. m. p. 112~114(lit.⁹⁾ 116~117°)

5) 3-bromo-3-methyl-2-phenylindolenine의 反應: 3-bromo-3-methyl-2-phenylindolenine 200 mg을 3의 1)과 동일하게 처리하여 얻은 결정을 ligroin 으로부터 재결정하여 6-bromo-3-methyl-2-phenylindole 251mg(91%)을 얻는다. m. p. 145~146°(lit.¹⁰⁾ 146°).

4. 3-Haloindolenine의 NaOH-MeOH와의 反應—1) 3-chloro-2, 3-diphenylindolenine과 NaOH-MeOH와의 反應: 3-chloro-2, 3-diphenylindolenine 200 mg(0.706 m mole)와 NaOH 85mg(2.12 m mole)에 MeOH 20ml를 가해 油溶上에서 5時間 還流한다. 냉각후 多量의 물을 가하고 ether로 抽出, ether층을 포화식염수로 씻고 無水 MgSO₄로 건조한다. ether을 유거한후 남은 油狀物質을 preparative TLC(silica gel-benzene)로 分離, 3-methoxy-2, 3-diphenylindolenine은 MeOH로 재결정하여 155mg(70%)을 얻는다. m. p. 124~125°, NMR(CDCl₃) δ : 3.05(3H, s, OMe), 7.10~8.30(14H, m, arom.), UV $\lambda_{\max}^{\text{CH}_2\text{Cl}_2}$ nm(log ϵ): 247(4.19), 320(4.12),

Anal. Calcd. for C₂₁H₁₇NO₄; C, 84.25; H, 5.72; N, 4.68; Found; C, 83.98; H, 5.75; N, 4.83.

2-methoxy-3,3-diphenylindolenine은 MeOH로 再結晶하여 46mg(21%)을 얻는다. m. p. 179~181°, NMR(CDCl₃) δ : 4.07(3H, s, OCH₃), 7.05~7.38(14H, m, arom.), UV $\lambda_{\max}^{\text{CH}_2\text{Cl}_2}$ nm(log ϵ): 232(4.18), 264(3.65), 254(3.50),

Anal. Calcd. for C₂₀H₁₇NO; C, 84.25; H, 5.72; N, 4.68; Found; C, 83.97; H, 5.73; N, 4.68.

3, 3-diphenyloxindole은 ligroin으로 재결정하여 10mg(5%)을 얻는다. m.p. 231~232°(lit.^{8a)} 227~228°).

2) 3-bromo-2, 3-diphenylindolenine과 NaOH-MeOH와의 反應: 4의 1)과 동일하게 처리하여 3-bromo-2, 3-diphenylindolenine 200 mg(0.552 m mole)로부터 3-methoxy-2, 3-diphenylindolenine 124mg(72%), 2-methoxy-3,3-diphenylindolenine 38mg(22%) 및 3, 3'-diphenyloxindole 6mg(4%)을 얻었다.

5. 3-Haloindolenine의 熱反應—1) 3-bromo-2, 3-diphenylindolenine의 熱反應: 3-bromo-2, 3-diphenylindolenine 200mg(0.552 m mole)을 1, 1', 2, 2'-tetrachloroethane에 녹이고 2時間 還流한 다음 용매를 감압유거한다. 잔사를 ligroin으로 재결정하여 6-bromo-2, 3-diphenylindole 168 mg(84%)을 얻는다. m.p. 112~114°(lit.⁹⁾ 116~117°).

2) 3-chloro-2, 3-diphenylindolenine의 熱反應: 5의 1)과 同一하게 처리하여 反應을 行하였으나 原料가 회수되었고 反應은 進行되지 않았다.

6. 3-Chloro-2, 3-diphenylindolenine의 光反應—3-Chloro-2,3-diphenylindolenine 200mg(0.630m mole)의 無水 benzene(15ml) 용액을 石英容器中 24時間 光照射(100W, low-pressure mercury lamp)를 行한 다음 benzene을 감압으로 유거하여 얻어지는 油狀物質을 소량 취해 acetonitrile에 녹여 gas chromatography를 使用하여 定量定性을 行한 結果, 2, 3-diphenylindole, 4-chloro-2, 3-diphenylindole, 7-chloro-2, 3-diphenylindole 및 5-chloro-2, 3-diphenylindole이 2:4:1:1의

비율로 나타났으며, 이때 使用한 표준품은 常法^{11~12)}에 依해 別도 合成 하였다.

考察 및 結論

1. 2-ethoxycarbonyl-3-bromo-3-methylindolenine의 合成을 시도하였으나 目的物은 얻어지지 않고 5-bromo-2-ethoxycarbonyl-3-methylindole이 얻어졌다. 이것은 生成된 3-bromindolenine이 熱에 對해 대단히 不安定하여 室溫에서도 쉽게 brom이 benzene 環에 이동한 것으로 보여진다.

2. 油狀으로 元素分析이 어려운 物質은 그 spectral data로서 구조를 결정하였으나 계속하여 誘導體의 合成 및 反應 등으로 그 구조를 확인코지 한다.

3. 酸조건에 있어서의 거동, 熱反應에 있어서의 3-chloroindolenine과 3-bromoindolenine의 反應性 차이는 C-Cl 결합과 C-Br 결합의 分極의 정도 및 결합의 強度차이에 依한 것이 아닌가 思料되며 계속 연구할만한 흥미있는 分野라 생각된다.

本實驗에 많은 助言을 주신 日本 大阪大學 田村, 池田 兩教授에게 深謝한다.

文 獻

1. W. O. Godtfredsen, S. Vangedal, *Acta Chem. Scand.*, **10**, 1414 (1956).
2. J. C. Powers, "The Chemistry of Heterocyclic Compounds" W. J. Houlihan Ed., vol. **25**, 127p (1972).
3. N. Finch and W. I. Taylor, *J. Am. Chem. Soc.*, **84**, 1318 (1962).
4. G. Büchi and R. E. Manning, *J. Am. Chem. Soc.*, **88**, 2532 (1966).
5. a) P. G. Gassman, G. A. Cambell and G. Mehta, *Tetrahedron*, **28**, 2749 (1972).
b) R. J. Owellen, *J. Org. Chem.*, **39**, 69 (1974).
c) R. J. Owellen and C. A. Hartke, *ibid.*, **41**, 102 (1976).
6. T. Hino, M. Endo, M. Tonozuka, Y. Hashimoto and M. Nakagawa, *Chem. Pharm. Bull.*, **25**, 2350(1977).
7. Y. Tamura, M. W. Chun, H. Nishida and M. Ikeda, *Heterocycles*, **8**, 313 (1977).
8. a) D. Lednicer and D. E. Emmert, *J. Heterocyclic Chem.*, **7**, 575 (1970).
b) J. C. Sheehan and J. W. Frankenfeld, *J. Am. Chem. Soc.*, **83**, 4792 (1961).
9. S. G. P. Plant and M. L. Tomlinson, *J. Chem. Soc.*, 955 (1933).
10. B. Witkop *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **82**, 5918 (1960).
11. D. W. Ockenden and K. Schofield, *J. Chem. Soc.*, 3175 (1957).
12. M. W. G. Coldham, J. W. Lewis and S. P. G. Plant, *J. Chem. Soc.*, 4528 (1954).