薬 学 雑 誌
YAKUGAKU ZASSHI
87 (8) 986 ~ 990 (1967)

UDC 547.756.07

167. 加藤鉄三, 市川 紘, 沖田政憲: Indole 関連化合物の合成研究
(第1報) 3-Acetyl-2-indolinone.

Tetsuzo Kato, Hiroshi Ichikawa, and Masanori Okita: Studies on the
Synthesis of Indole Related Compounds (I) 3-Acetyl-2-indolinone.

(Pharmaceutical Institute, Tohoku University School of Medicine*1)

Treatment of 2-acetylindolinone (II) with acetic anhydride gives 1-acetyl-3-(1-acetyloxyethylidene)-2-indolinone (IV) whose catalytic reduction over palladium carbon affords 1-acetyl-3-ethyl-2-indolinone (V). Treatment of V with ethanolic hydrochloric acid gives 3-(1-alkyloxyethylidene)-2-indolinone (VI) which reacts with acetic anhydride to produce 1-acetyl-3-(1-alkyloxyethylidene)-2-indolinone (VII). Reaction of VII with N-bromosuccinimide gives 1-acetyl-3-(1-methoxy-2-bromoethylidene)-2-indolinone (VIII).

Catalytic reduction of VI affords 3-ethyl-2-indolinone (IX) which is also obtained on the reduction of II with lithium aluminum hydride. Catalytic reduction of II with platinum in acetic acid results in the formation of 3-ethyl-hexahydro-2-indolinone (XI).

Exchange-decomposition of the acetyl group in II with alkyl group was carried out, and 3-ethyl compound (IX) and 3-ethoxycarbonylmethyl compound (XVI) were obtained but not isopropyl and *tert*-butyl compounds.

(Received January 13, 1967)

Bunnett, Hrutford 等¹⁾は *o*-chloroacetoacetanilide (I) を液体アンモニア中 KNH₂ の存在下反応せしめ 3-acetyl-2-indolinone (II) を好収率で得ている。著者等は II がインドール関連化合物の合成の出発点として考慮される点, またその原料である I が diketene と chloroaniline より容易に合成される点, さらにこの反応が benzyne 機構による分子内閉環であると解釈されていることより 適当なアセトアセトアニリドを原料に選べば II 類似化合物の合成が期待される点などを考慮し, II ならびにその誘導体の反応性を検討した所興味ある知見が得られたので, その間の経過を報告する。

Chart 1.

上述のように Bunnett 等¹⁾は II 生成の機構として benzyne 機構を推定している。著者等はまずこれを確かめるため *m*-chloroaniline と diketene より *m*-chloroacetoacetanilide (III) を合成, これを同様条件下反応せしめた所 II を得ることができた。このことは Bunnett の推定の正しいことを示すものである。

次に II のアセチルメチルが活性でブロム化により 3-*o*-bromoacetyl-2-indolinone が生成するならば, これは indole 関連化合物合成の中間体として有用なものであると期待される。

この目的をもってブロム化反応を検討したが成功しなかった。

すなわち II をクロホルムあるいは benzene 中ブロムまたは N-bromosuccinimide と処理したが, *o*-ブロモ体に相当するものは得られなかった。また King 等²⁾にしたがい臭化第二銅によるブロム化も検討したが成功しなかった。このことはアセチルメチルの活性が弱いと考えられる。事実 II の赤外吸収スペクトル (CHCl₃) は

*1 Kita-4, Sendai.

1) J. Bunnett, B. Hrutford: J. Am. Chem. Soc., **80**, 2021 (1958).

2) L. King, G. Ostrum: J. Org. Chem., **29**, 3459 (1964).

1667 cm^{-1} にアミドカルボニルに由来する強い吸収を認めるが、メチルケトンと思われる吸収は 1700 cm^{-1} 付近に認められない。また核磁気共鳴 (NMR) 吸収スペクトル (CF_3COOH) において、2.00 p.p.m. にメチル (singlet) の signal を認めるが同時に 2.30 p.p.m. にも弱い singlet の吸収を認め、その比は 87:13 である。さらに II が塩化鉄で呈色することより、enol 型 (II') の寄与が大きいと考えられる。これに関し Korte 等³⁾は II が結晶状態で 92~100% enol 型で存在すると述べていることとよく一致している。

次に II を無水酢酸と処理すると m.p. 140° の結晶を得る。このものは元素分析値は II の diacetate に一致する。また赤外吸収スペクトルには OH, NH に由来する 3000 cm^{-1} 領域の吸収を認めず、1776, 1748, 1706 cm^{-1} にカルボニルの吸収を認める。したがって 1-acetyl-3-(1-acetyloxyethylidene)-2-indolinone (IV) が生成したと考えるのが最も妥当であろう。

IV はパラジウム炭触媒下接触還元を行なった所、既知物質である 1-acetyl-3-ethyl-2-indolinone (V)⁴⁾に移行した。なお IV を四塩化炭素中 NBS と反応させた所、m.p. 124~126° のブロムを有する赤色針状晶を得たが微量のため構造確認にはいたらなかった。

次に IV をメタノール中乾燥塩酸ガスを通ずると m.p. 200° の結晶, $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{O}_2\text{N}$ (VI: R=CH₃), を与える。赤外吸収スペクトルは 1695 cm^{-1} にアミドカルボニル, 1269 cm^{-1} にビニルエーテルに相当する吸収を示す。また NMR スペクトル ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$) において 2.45 および 4.00 p.p.m. にそれぞれメチルの signal が singlet に、7.4~7.1 p.p.m. に 4H に相当する ring proton が認められる。したがってこのものの構造は 3-(1-methoxyethylidene)-2-indolinone (VI: R=CH₃) であることが明らかである。同様に IV をエタノール中塩酸ガスで処理し、m.p. 220~223° の 3-(1-ethoxyethylidene)-2-indolinone (VI: R=C₂H₅) に相当するものを得た。

VI (R=CH₃) を無水酢酸で処理すると 1-acetyl-3-(1-methoxyethylidene)-2-indolinone (VII) に移行し、これをさらに四塩化炭素中 NBS と加温した所 $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{O}_3\text{NBr}$ (VIII) に相当する黄色結晶を得た。NMR スペクトルにおいて 2.69 および 4.19 p.p.m. にそれぞれメチルの吸収が singlet に 5.0 p.p.m. にメチレンの吸収を singlet に認め、ring proton を 7.14~8.35 p.p.m. に multiplet として認められる。したがってこのものの構造として 1-acetyl-3-(1-methoxy-2-bromoethylidene)-2-indolinone (VIII) を与えるのが最も妥当と考える。

3) F. Korte, F. Wüsten: *Tetrahedron*, **19**, 1423 (1963).

4) K. Brunner: *Monatsh.*, **18**, 543 (1898).

つぎに VI をパラジウム炭触媒下接触還元を行なうと 3-ethyl-2-indolinone (IX) に移行する. このものは II を tetrahydrofuran 中 LiAlH_4 と短時間処理すると得られた. なお反応時間を長くすると 3-ethylindole (X) に相当するものが得られた. また II の接触還元も同時に検討したがパラジウム炭触媒では還元に抵抗するが, 酢酸中酸化白金を用いると, 室温で水素を吸収ししかも benzene 核も還元された 3-ethylhexahydro-(1H)-2-indolinone (XI) が得られた.

以上の経過は Chart 2 に示すとおりである.

最後に II について 3 位のアセチル基とアルキル基との交換反応を試みた. すなわち Julian 等⁵⁾ はヨヒンビンの基本骨核合成の際に 1-methyl-3-acetyl-2-indolinone (XII) と 2-bromophenetole とを処理し 1-methyl-3-phenoxyethyl-2-indolinone (XIII) を経て, あるいはまた XII と 2-(2-bromoethyl)tetrahydroisoquinoline とより直接 1-methyl-3-(1-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolyl)-2-indolinone (XIV) を合成している, この反応が II においても可能かどうか検討するためにいくつかの alkyl halide との反応を試みた.

II をナトリウム塩となし臭化エチルとエタノール溶媒で封管中 150° に加熱すると 3-ethyl-2-indolinone (IX) および脱アセチルされた 2-indolinone (XV) が得られた. 臭化エチルに代えてブrom酢酸エチルエステルを用いると 3-ethoxycarbonylmethyl-2-indolinone (XVI) が好収率 (82%) で得られた. このものは文献⁶⁾に知られているように 10% 塩酸で加水分解を行なえば, 遊離の酸は得られず環の再編成が起り 2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrocinchononic acid (XVII) に移行した.

そのほかのアルキルハライド, たとえば isopropylbromide, *tert*-butylbromide, bromoacetal とはアルキル交換体が得られず脱アセチル体 (XV) のみが好収率 (70~98%) で得られた. また ethylene bromohydrine とは 100° 以下では反応せず原料回収であったが, その benzoate とは反応し m.p. 224° の結晶が得られた. このものは塩化鉄で呈色せずまたアミドカルボニルの吸収を認めることより, XVIII を与えるのが最も妥当であろう.

以上のように XII のアセチル交換反応に比べ II の場合, 比較的脱アセチルによる XV 生成が著しいので, II の加水分解を試みた所, 10% 塩酸で加熱すればほとんど定量的に, また 10% 苛性ソーダでも 90% 以上の好収率で容易に XV に移行することが判明した.

5) P. Julian, A. Magnani, J. Pikl, W. Karpel: J. Am. Chem. Soc., **70**, 174 (1948).

6) W. Sumpler, M. Miller, L. Hendric: J. Am. Chem. Soc., **67**, 1037 (1945).

実験の部

***o*-Chloroacetoacetanilide (I)⁷⁾** *o*-chloroaniline 75 g., (0.6 mole) を benzene 50 ml. に溶かし, diketene 60 g., (0.75 mole) を徐々に滴下する. 水浴上 2 hr. 加熱還流後減圧濃縮する. 放冷して得られる結晶性残渣を EtOH より再結晶して m.p. 105.5~106° の無色プリズムを得た. 収量, 100 g. (81%). (lit.⁷⁾ m.p. 105~106°).

***m*-Chloroacetoacetanilide (III)⁸⁾** *m*-chloroaniline 5 g. の benzene 5 ml. 溶液に diketene 3.3 g. を滴下し水浴上 1 hr. 加熱還流後, 前と同様処理し m.p. 103~105° の無色結晶を得た. (lit.⁸⁾ m.p. 105°).

3-Acetyl-2-indolinone (II)⁹⁾ 1) *o*-chloroacetoacetanilide (I) 43 g. を Bunnett 等¹⁾に従い液安中 KNH₂ で処理し, m.p. 204~205° (lit.^{1,9)} m.p. 204~205°) の無色柱状晶 (EtOH) を 20.5 g. (64.5%) 得た. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 3195, 1667, 1629 (shoulder), 1613. NMR (CF₃COOH, TMS): 2.00 p.p.m. (enol methyl, 3H, singlet), 2.30 (acetylmethyl, <1/2H, singlet), 6.60~7.02 (enol OH, ring proton, 5H, multiplet), 9.35 (NH, 1H, broad).

2) *m*-chloroacetoacetanilide (III) 4 g. を前とまったく同様処理し m.p. 203.5~204.5° の結晶 (II) を得た. 収率, 0.5 g. (15%). 前に得た II と IR 比較, 混融試験により同定.

1-Acetyl-3-(1-acetyloxyethylidene)-2-indolinone (IV) II 5 g., Ac₂O 30 ml., オルト蟻酸メチル 1 ml. および AcONa 4.5 g. の混合物を 45 min. おだやかに加熱還流後, 放冷し 80 ml. の H₂O に攪拌しながら注ぎこむ. 結晶が析出し, これを濾取し MeOH より再結晶して, m.p. 139~139.5° の無色柱状晶が得られた. 収量, 5 g. (79%). C₁₄H₁₃O₄N (IV) Anal. Calcd.: C, 64.86; H, 5.05; N, 5.40. Found: C, 64.67; H, 5.17; N, 5.46. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 1776, 1748, 1706. NMR (CDCl₃, TMS, p.p.m.): 2.40 (3H, singlet), 2.68 (3H, singlet), 2.70 (3H, singlet), 6.98~7.38 (4H, multiplet).

1-Acetyl-3-ethyl-2-indolinone (V)⁴⁾ IV 1.3 g. を tetrahydrofuran 25 ml. に溶かし, 5% Pd-C 0.5 g. を加え水素気流中振盪する. 5 hr. 後約 2 当量の水素を吸収してそれ以上の吸収は認められない. 触媒を濾去し, 蒸留により b.p.₅ 131~132° の無色粘稠液体を得る. 放置すれば結晶化して m.p. 45~46° の V を与えた. (lit.⁴⁾ m.p. 46°). IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 1756, 1712. NMR (CDCl₃, TMS, p.p.m.): 0.85 (3H, methyl, triplet, J=7 c.p.s.), 0.75~2.20 (2H, methylene, multiplet), 2.62 (3H, methyl, singlet), 3.55 (1H, 3 位 proton, triplet, J=6.5 c.p.s.), 7.17 (3H, multiplet, 4, 5, 6 位 proton), 8.17 (1H, 7 位 proton, multiplet).

3-(1-Methoxyethylidene)-2-indolinone (VI, R=CH₃) 無水 MeOH 50 g. を氷冷下乾燥 HCl ガス 20 g. を吸収させ, これに IV 3 g. を加える. この溶液を封管中 60° で 10 min. 加熱後 1 夜冷所に放置する. 析出する結晶を湿気を断ちながら濾過し無水エーテル 30 ml. で洗浄後, 無水 MeOH より再結晶して m.p. 200~201° の淡紅色柱状晶を得る. 収量, 1.8 g. (75%). C₁₁H₁₁O₂N (VI, R=CH₃) Anal. Calcd.: C, 69.82; H, 5.86; N, 7.40. Found: C, 69.94; H, 5.87; N, 7.79. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 3140, 1696. NMR (CF₃COOH, TMS, p.p.m.): 2.45 (3H, singlet), 4.00 (3H, singlet) 7.1~7.50 (4H, multiplet).

3-(1-Ethoxyethylidene)-2-indolinone (VI, R=C₂H₅) 前の反応操作とまったく同様にして (MeOH の代りに EtOH を使用) m.p. 220~223° の淡紅色柱状晶を得た. C₁₃H₁₃O₂N (VI, R=C₂H₅) Anal. Calcd.: C, 70.91; H, 6.54; N, 6.89. Found: C, 70.94; H, 6.77; N, 6.89. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 3145, 1686. NMR (CF₃COOH, TMS, p.p.m.): 1.45 (3H, triplet, J=7 c.p.s.), 2.53 (3H, singlet), 4.55 (2H, quartet), 7.0~7.52 (4H, multiplet).

1-Acetyl-3-(1-methoxyethylidene)-2-indolinone (VII) VI (R=CH₃) 4.7 g., 無酢 30 ml., AcONa 3 g. の混合物を 1.5 hr. おだやかに加熱還流する. 反応後 80 ml. の H₂O に攪拌しながら注ぎこむ. 析出する結晶を濾取, MeOH より再結晶して m.p. 126.5~127° の無色針状晶を得る. 収量, 5 g. (87%). C₁₃H₁₃O₃N (VII) Anal. Calcd.: C, 67.52; H, 5.67; N, 6.06. Found: C, 67.72; H, 5.61; N, 6.03. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 1715, 1701. NMR (CDCl₃, TMS, p.p.m.): 2.70 (6H, singlet), 4.00 (3H, singlet), 7.19 (2H, multiplet), 7.78 (1H, triplet), 8.21 (1H, triplet).

1-Acetyl-3-(1-methoxy-2-bromoethylidene)-2-indolinone (VIII) VII 2.5 g. を CCl₄ 20 ml. に懸濁せしめ, NBS 2.0 g., 過酸化ベンゾイル 0.05 g. を加える. これを紫外線を照射しながら 3 hr. 加熱還流する. 反応後温時濾過し, 濾液を減圧濃縮する. 残渣を EtOH に溶かし活性炭処理後再び濃縮し, 得られた粗結晶を再結晶により精製し m.p. 155~156° の黄色柱状晶を得る. 収量, 1.2 g. (36%). C₁₃H₁₃O₃NBr (VIII) Anal. Calcd.: C, 50.49; H, 3.91; N, 4.52. Found: C, 50.95; H, 3.91; N, 4.60. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 1715, 1701. NMR (CDCl₃, TMS, p.p.m.): 2.69 (3H, singlet), 4.19 (3H, singlet), 5.00 (2H, singlet), 7.25 (2H, multiplet), 7.84 (1H, multiplet), 8.25 (1H, multiplet).

3-Ethyl-2-indolinone (IX)⁴⁾ a) VI (R=CH₃) 0.95 g. の tetrahydrofuran 30 ml. 溶液に 5% Pd-C 0.5 g. を加え, 水素気流中振盪する. 5 hr. 後約 2 当量 (125 ml., 15°) の水素を吸収する. 触媒を濾去し, 濾液を濃縮すると結晶性残渣が得られる. MeOH-H₂O より再結晶して m.p. 102~104° の無色プリズムを得る (lit.⁴⁾ m.p. 102°). IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 3279, 1712, 1681. NMR (CDCl₃, TMS, c.p.s.): 0.95 (3H, triplet, J=7 c.p.s.), 2.02

7) R. Lacy, E. Connolly: Brit., 715, 896 (1954).

8) R. Andrisono: Boll. Sci. ficoltà chim. ind. Bologna, 8, 4 (1960).

9) L. Horner: Ann., 548, 117 (1941).

(2H, quintet, $J=7$ c.p.s.), 3.45 (1H, triplet, $J=7$ c.p.s.), 6.70~7.35 (4H, multiplet).

b) II 1.75 g. を無水 tetrahydrofuran に溶かし、氷冷下 LiAlH_4 0.6 g. を加える。さらに水浴上 60° にて 4 hr. 加温し、放冷後 10% HCl 5 ml. を加え溶媒を留去する。残渣を 20 ml. のエーテルで 2 回抽出、これを水洗、乾燥後、再び濃縮する。残液を減圧蒸留して結晶性液体 (b.p. $100\sim 130^\circ$) 1.1 g. (68%) を得る。シクロヘキサンより再結晶して無色鱗片状晶, m.p. $101\sim 102^\circ$,⁴⁾ の 3-ethylindolinone (K) を得る。先に得たものと混融により同定。

なおこの反応を同条件下、ただし 48 hr. 加温を続けると m.p. 100° のものの収率は減少し b.p. $140\sim 160^\circ$ の高沸点のものが得られる。結晶性でシクロヘキサンより再結晶して m.p. $41\sim 42^\circ$ の淡黄色針状晶を得る。3-ethylindole (X) (lit.^{10,11)} m.p. 42°) と推定。

3-Ethyl-4,5,6,7,8,9-hexahydro-2-indolinone (XI) II 1.75 g. を PtO_2 0.1 g. の存在下 AcOH 30 ml. 中水素気流中接触還元する。34 hr. 後約 1.1 L. の水素を吸収する。触媒を濾去し、濾液を減圧濃縮し残渣に水 50 ml. を加えると結晶性物質を得る。濾取し希 EtOH より再結晶して m.p. $153\sim 155^\circ$ の無色針状晶, 1.4 g. (84%) を得る。 $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{ON}$ (XI) Anal. Calcd.: C, 71.81; H, 10.25; N, 8.38. Found: C, 71.60; H, 10.32; N, 8.42. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3226 (NH), 1692.

II と EtBr との反応 II 1.75 g. を無水 tetrahydrofuran 30 ml. に溶かし、この溶液を金属 Na 0.23 g., 無水 EtOH 20 ml. より製した NaOEt 溶液に加えよく攪拌する。10 min. 加熱還流後溶媒を減圧下留去し、得られた Na-塩を封管中 EtBr 1.65 g., 無水 EtOH 30 ml. と 150° , 15 hr. 加熱する。開管後生成する沈殿を濾去し、濾液を減圧濃縮、さらに蒸留により b.p. $119\sim 125^\circ$ の結晶性液体を得る。cyclohexane より分別再結晶をくり返し m.p. $101\sim 102.5^\circ$ の 3-ethylindolinone (K) 0.5 g. および m.p. $125\sim 126^\circ$ の 2-indolinone (XV) 0.4 g. を得た。前者は先に得られたものと、また後者は Stolle²⁾ の法により別途合成した標品と混融、IR 比較により同定確認した。

なおまったく同じ条件で EtBr のかわりに isopropylbromide を使用したところ、XV に相当するものを 1.0 g. (75%) 得たのみで 3-isopropylindolinone に相当するものは得られなかった。また *tert*-butylbromide, bromoacetal を使用した所それぞれ 98, 70% の収率で XV を得たが 3-置換体は捕捉されなかった。

3-Ethoxycarbonylmethylindolinone (XVI)⁵⁾ II 1.75 g. を前とまったく同じ条件で Na-塩となし、ethyl monobromoacetate 2.5 g., 無水 EtOH 30 ml. を封管中 150° , 15 hr. 加熱後、開管し析出せる沈殿を濾去し濾液を濃縮すると結晶化する (1.6 g.). cyclohexane より再結晶すると m.p. $96\sim 96.5^\circ$ の無色結晶を得る (lit.⁵⁾ m.p. 96° (XVI)).

このものを 0.1 g., 10% HCl 2 ml. に加え 2 hr. 煮沸還流後放冷すると結晶性沈殿が析出する。 $\text{H}_2\text{O}-\text{EtOH}$ より再結晶して m.p. $217\sim 218^\circ$ の無色針状晶を得る。2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrocinchononic acid (lit.⁶⁾ m.p. 218°) と同定。収率, 0.075 g. (89%).

3-(1-Benzoyloxyethoxyethylidene)-2-indolinone (XVIII) II 1.75 g. を前記の方法で Na-塩となし、 β -bromoethyl benzoate 3.45 g., 無水 EtOH 20 ml. を封管中 150° , 15 hr. 加熱する。開管後反応液を濃縮し、残渣を tetrahydrofuran で温浸する。抽出液を濃縮し生ずる結晶性残渣を EtOH より再結晶して m.p. $223\sim 224^\circ$ の鱗片状晶を得る。収量, 1.5 g. (46%). $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{O}_4\text{N}$ (XVII) Anal. Calcd.: C, 70.57; H, 5.30; N, 4.33. Found: C, 70.56; H, 5.59; N, 4.37. UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ $\text{m}\mu$ (log ϵ): 238 (3.82), 269 (3.58), 302 (3.54). IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : ν_{NH} 3413, ν_{CO} 1724, ν_{CO} 1681, $\nu_{\text{C}=\text{O}}$ 1258.

II の加水分解 1) II 1.75 g. を 10% HCl 30 ml. 中 1.5 hr. 加熱還流後放冷すると結晶析出する。濾取し cyclohexane で再結晶して m.p. 127° の無色針状晶を得る。先に得た 2-indolinone (XV) と混融して融点降下なし、収量, 1.25 g. (94%).

2) II 0.45 g. を 10% NaOH 10 ml. 中 6 hr. 加熱還流後、10% HCl を加え酸性とする。析出する結晶を前と同様再結晶して 0.3 g. (93%) の XV を得る。

終わりにのぞみ、元素分析、赤外、NMR を担当された本薬学科および理学部化学科の中央分析の諸氏に深謝する。

東北大学医学部薬学科

10) H. Snyder, D. Matteson: J. Am. Chem. Soc., **79**, 2217 (1957); m.p. 43° .

11) E. Leete, L. Marion: Can. J. Chem., **31**, 775 (1953); m.p. 42° .

12) R. Stollé: J. prak. Chem., [2], **128**, 1 (1930).