Nitrene. (第 9 報¹⁾) β -(2-Nitrobenzoyl)-2-nitrostyrene 誘導体と亜リン酸
トリエチルとの反応について (複素環式化合物の合成研究 第 435 報²⁾)

亀谷哲治, 山中 徹, 丹生淳郷, 高野誠一
東北大学医学部薬学科³⁾

Nitrene. IX.¹⁾ The Reaction of β -(2-Nitrobenzoyl)-2-nitrostyrene Derivatives with
Triethyl Phosphite (Studies on the Syntheses of Heterocyclic Compounds. CDXXXV²⁾)

TETSUJI KAMETANI, TOHRU YAMANAKA, KIYOSATO NYU and SEIICHI TAKANO
Pharmaceutical Institute, Tohoku University³⁾

(Received April 28, 1971)

β -(2-Nitrobenzoyl)-2-nitrostyrene derivatives (VIII, IX, and X), obtained by the condensation of *o*-nitrobenzaldehyde derivatives and *o*-nitroacetophenone, when treated with triethyl phosphite afforded the corresponding indole compounds (XI, XII, and XIII) instead of the objective quindoline compound (XIV).

最近 Cadogan らにより亜リン酸トリエチルと芳香族ニトロ化合物との反応が研究され、インドール誘導体の合成上、とくに有用であることが見い出された。⁴⁻¹⁷⁾ さらに著者らは *o*-nitrobenzylidenemalonate 誘導体 (I) のように、ニトロ基とカルボニル基とが互いに *cis*-配位にある場合には quinoline 誘導体 (II) が好収率で生成することを見出した。^{13,14,17)} このように亜リン酸トリエチルを用いる反応は種々複素環式化合物の合成法としてきわめて興味深い結果が得られている。また Cadogan らはニトロ基が2個ある化合物、すなわち 2,2'-dinitrophenyl (III) との反応では V は得られず、benzo[*c*]cinnoline (IV) が得られ、また 2,2'-dinitrostilbene (VI) と亜リン酸トリエチルとの反応では indolo [3,2-*b*]indole (VII) が生成することを報告している。^{6,9)}

そこで今回著者らは β -(2-nitrobenzoyl)-2-nitrostyrene 誘導体と亜リン酸トリエチルとの反応により quindoline 型に閉環した化合物が得られることを期待し、実験を試みたところ若干の知見が得られたので報告する。

まず *o*-nitrobenzaldehyde 誘導体と、*o*-nitroacetophenone とを遮光下縮合し、得られる β -(2-nitrobenzoyl)-2-nitrostyrene 誘導体 (VIII), (IX) および (X) をそれぞれ 10 倍モルの亜リン酸トリエチルとを窒素気流下、油浴中 160—170° で 20 時間加熱還流した。それぞれの反応液について、反応後低沸点留分を減圧下除去し、残留

- 1) 第 8 報: T. Kametani, K. Nyu, T. Yamanaka, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **19**, 1321 (1971).
- 2) 第 434 報: T. Kametani, C. Seino, T. Nakano, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **19**, 1959 (1971).
- 3) Location: Aobayama, Sendai.
- 4) J.I.G. Cadogan, M. Cameron-Wood, *Proc. Chem. Soc.*, **1962**, 361.
- 5) P.J. Bunyan, J.I.G. Cadogan, *J. Chem. Soc.*, **1963**, 42.
- 6) J.I.G. Cadogan, M. Cameron-Wood, R.K. Mackie, R.J.G. Searle, *J. Chem. Soc.*, **1965**, 4831.
- 7) R.J. Sundberg, T. Yamazaki, *J. Org. Chem.*, **32**, 299 (1967).
- 8) R.J. Sundberg, *J. Org. Chem.*, **33**, 487 (1968).
- 9) J.I.G. Cadogan, *Quart. Rev.*, **1968**, 222.
- 10) R.J. Sundberg, *J. Org. Chem.*, **30**, 3604 (1965).
- 11) T. Kametani, K. Ogasawara, T. Yamanaka, *J. Chem. Soc.*, (C), **1968**, 1006.
- 12) T. Kametani, T. Yamanaka, K. Ogasawara, *J. Org. Chem.*, **33**, 4446 (1968).
- 13) T. Kametani, K. Ogasawara, T. Yamanaka, *J. Chem. Soc.* (C), **1969**, 138.
- 14) T. Kametani, T. Yamanaka, K. Ogasawara, *J. Chem. Soc.* (C), **1969**, 385.
- 15) T. Kametani, T. Yamanaka, K. Ogasawara, *J. Chem. Soc.* (C), **1969**, 1616.
- 16) T. Kametani, T. Yamanaka, K. Ogasawara, K. Fukumoto, *J. Chem. Soc.* (C), **1970**, 380.
- 17) T. Kametani, K. Nyu, T. Yamanaka, H. Yagi, K. Ogasawara, *Tetrahedron Letters*, **1969**, 1027; *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **17**, 2093 (1969).

Chart 1

した褐色飴状物をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、クロロホルム第一留分より得られる赤褐色油状物の含リンインドール誘導体 (XI), (XII) および (XIII) と思われる化合物がそれぞれ得られた。すなわち本化合物はリン定性反応において陽性を示し、また赤外線吸収 (IR) スペクトルにおいても $1020\text{--}1025\text{ cm}^{-1}$ および $975\text{--}980\text{ cm}^{-1}$ に強い P-O stretching にもとづく吸収がみられ、かつニトロ基にもとづく吸収が消失しており、新たに 3400 cm^{-1} にインドール化合物特有の吸収がみられること、さらにその核磁気共鳴 (NMR) スペクトルにおいても 3 個のエチル基にもとづくシグナルが認められることなどにより本化合物は XI, XII および XIII であると思われる。本化合物は 0.05 mmHg , 180° で減圧蒸留に付したが、留出せず、 180° 以上で分解したため本化合物の精製は困難であった。そこで化合物 (XIII) を Sundberg の方法¹⁰⁾ によりクロロホルムにとかし、silicic acid を加え、2 日間放置し、反応後さらにシリカゲルクロマトグラフィーに付したところ、クロロホルム第二留分より indole phosphoramidate (XVII) が得られた。

そこでニトロ基の一個少ない化合物である β -benzoyl-4,5-methylenedioxy-2-nitrostyrene (XV) および β -(2-nitrobenzoyl)-styrene (XVI) と亜リン酸トリエチルとの反応を検討した。すなわち 5 倍モルの亜リン酸トリエチルを窒素気流下、油浴中 $160\text{--}170^\circ$ にて 20 時間加熱還流したところ、XV の場合には indole 誘導体 (XVIII) が得られた。本品の NMR, IR は本構造式を支持している。しかしこの場合にはニトロ基とカルボニル基とが反応した quinoline 誘導体の生成を確認することはできなかった。XVI の場合には indole 誘導体の生成は認められず、タール状物質と、含リン化合物 (XIX) と思われる化合物が得られたのみであった。

このように β -(2'-nitrobenzoyl)-2-nitrostyrene 誘導体と亜リン酸トリエチルとの反応では quindoline 体 (XIV)

Chart 2

は生成せず、含リンインドール誘導体が生成することが判明した。

実験の部¹⁸⁾

β -(2-Nitrobenzoyl)-2-nitrostyrene 類の合成 (一般的製法) 2-Nitrobenzaldehyde 誘導体 1 mole, 2-nitroacetophenone 1 mole を AcOH 100 ml にとかし, これに conc. H_2SO_4 3 mole を加え, 遮光下, 室温にて 24 hr 攪拌する. 析出する結晶を濾取し, 充分に水洗する. benzene-hexane で再結晶. いずれも淡黄色粒状晶. 収率 35—50%.

a) **β -(2-Nitrobenzoyl)-2-nitrostyrene (VIII)** mp 159—161°. *Anal.* Calcd. $C_{15}H_{10}O_5N_2$: C, 60.40; H, 3.38; N, 9.39. Found: C, 60.71; H, 3.26; N, 9.04. IR $\nu_{max}^{CHCl_3}$ cm^{-1} : 1670 (C=O), 1650 (C=C), 1530, 1355 (N-O). NMR ($CDCl_3$) τ : 2.85—1.20 (10H, multiplet, aromatic および olefinic protons).

b) **β -(2-Nitrobenzoyl)-4,5-dimethoxy-2-nitrostyrene (IX)** mp 169—171°. *Anal.* Calcd. $C_{17}H_{14}O_7N_2$: C, 56.98; H, 3.94; N, 7.82. Found: C, 56.49; H, 3.54; N, 7.61. IR $\nu_{max}^{CHCl_3}$ cm^{-1} : 1665 (C=O), 1645 ($>C=C<$), 1520, 1350 (N-O). NMR ($CDCl_3$) τ : 6.00, 5.95 (各 3H, singlet, $2 \times OMe$), 2.93—1.55 (8H, multiplet, aromatic および olefinic protons).

c) **β -(2-Nitrobenzoyl)-4,5-methylenedioxy-2-nitrostyrene (X)** mp 202—204°. *Anal.* Calcd. $C_{16}H_{10}O_7N_2$: C, 56.14; H, 2.95; N, 8.19. Found: C, 56.14; H, 2.69; N, 7.87. IR $\nu_{max}^{CHCl_3}$ cm^{-1} : 1675 (C=O), 1650 (C=C), 1520, 1355 (N-O). NMR ($CDCl_3$) τ : 3.80 (2H, singlet, OCH_2O), 2.80—1.08 (8H, multiplet, aromatic および olefinic protons).

β -Benzoyl-4,5-methylenedioxy-2-nitrostyrene (XV) 6-Nitropiperonal 1 mole と acetophenone 1 mole を AcOH 100 ml にとかし, conc. H_2SO_4 3 mole を加え, 前と同様処理する. Benzene-hexane より再結晶. 淡黄色粒状晶. 収率 55%. mp 149—151°. *Anal.* Calcd. $C_{16}H_{11}O_5N$: C, 64.64; H, 3.73; N, 4.71. Found: C, 64.71; H, 3.79; N, 4.48. IR $\nu_{max}^{CHCl_3}$ cm^{-1} : 1670 (C=O), 1650 (C=C), 1515, 1335 (N-O). NMR ($CDCl_3$) τ : 3.88 (2H, singlet, OCH_2O), 2.97—1.80 (9H, multiplet, aromatic および olefinic protons).

β -(2-Nitrobenzoyl)-2-nitrostyrene (VIII) と亜リン酸トリエチルとの反応 前記 VIII 1.7 g を $P(OEt)_3$ 8.3 g に溶解し, 窒素気流下油浴中 160—170° にて 20 hr 加熱還流する. 反応後減圧にて低沸点物を留去し, 得られる餾状物をシリカゲルクロマトグラフィーに付し, $CHCl_3$ 第一留分より赤褐色餾状の phosphorimide 体¹⁹⁾ (XI) 0.8 g を得. IR $\nu_{max}^{CHCl_3}$ cm^{-1} : 3400 (NH), 1020, 980 (P-O). NMR ($CDCl_3$) τ : 8.45 (9H, triplet, $J=7.5$ cps, $3 \times OCH_2CH_3$), 5.80 (6H, quintet, $J=7.5$ cps, $3 \times OCH_2CH_3$), 3.05—1.90 (9H, multiplet, aromatic protons), 0.60 (1H, broad singlet, $>NH$).

β -(2-Nitrobenzoyl)-4,5-dimethoxy-2-nitrostyrene (IX) と亜リン酸トリエチルとの反応 前記 IX 2.3 g を $P(OEt)_3$ 11.1 g に溶解し, 窒素気流下, 油浴中 160—170° にて 20 hr 加熱還流する. 反応後減圧にて低沸点物を留去し, 得られる餾状物をシリカゲルクロマトグラフィーに付し, $CHCl_3$ 第一留分より赤褐色餾状の phosphorimide 体¹⁹⁾ (XII) 0.8 g を得. IR ν_{max}^{EtOH} cm^{-1} : 3400 (NH), 1020, 980 (P-O). NMR ($CDCl_3$) τ : 8.40 (9H, triplet, $J=8$ cps, $3 \times OCH_2CH_3$), 6.20, 6.08, 6.00, 5.96 (each 3H, four singlets, $4 \times OCH_3$), 5.75 (6H, quintet, $J=8$ cps, $3 \times OCH_2CH_3$), 3.00—1.80 (7H, multiplet, aromatic protons), 0.55 (1H, broad singlet, $>NH$).

β -(2-Nitrobenzoyl)-4,5-methylenedioxy-2-nitrostyrene (X) と亜リン酸トリエチルとの反応 前記 X 1.8 g を亜リン酸トリエチル 16.6 g にとかし, 窒素気流下油浴中 160—170° にて 20 hr 加熱還流する. 反応後減圧にて低沸点物を除き, 得られる餾状物をシリカゲルクロマトグラフィーに付し, $CHCl_3$ 第一留分より赤褐色油状物の phosphorimidate (XIII) 1.1 g を得. IR $\nu_{max}^{CHCl_3}$ cm^{-1} : 3400 (NH), 1020, 980 (P-O). NMR ($CDCl_3$) τ : 8.65 (9H, triplet, $J=7.5$ cps, $3 \times OCH_2CH_3$), 5.85 (6H, quintet, $J=7.5$ cps, $3 \times OCH_2CH_3$), 4.05 (2H, singlet, OCH_2O), 3.15—1.90 (7H, multiplet, aromatic protons), 0.50 (1H, broad singlet, $>NH$).

2-(2-Diethylphosphoramidobenzoyl)-5,6-methylenedioxyindole (XVII) 上記化合物 XIII は精製が困難なため次の反応に付してその構造を証明した. すなわち phosphorimidate (XIII) 1.0 g を $CHCl_3$ 10 ml にとかし, silicic acid 10 g を加え, 室温にて 2 日間放置する. 反応後 $CHCl_3$ を留去し, 得られる餾状物をシリカゲル 20 g, $CHCl_3$ 溶媒にてクロマトグラフィーに付し, $CHCl_3$ 第一留分 (100 ml) より原料 XIII 0.4 g が回収され, $CHCl_3$ 第二留分 (150 ml) より得られる結晶を $CHCl_3$ -hexane より再結晶することにより, mp 195—198° の淡黄色粉末を得. *Anal.* Calcd. $C_{20}H_{21}O_6N_2P$: C, 57.55; H, 5.04; N, 6.95. Found: C, 57.08; H, 5.32; N, 6.51. IR $\nu_{max}^{CHCl_3}$ cm^{-1} : 3400 (NH), 1025, 975 (P-O). NMR ($CDCl_3$) τ : 8.55 (6H, triplet, $J=7.5$ cps, $2 \times OCH_2CH_3$), 5.80 (4H, quintet, $J=7.5$ cps, $2 \times OCH_2CH_3$), 5.00 (1H, broad doublet, $NH-P$), 4.00 (2H, singlet, OCH_2O), 3.00—1.85 (7H, multiplet, aromatic protons), 0.65 (1H, broad singlet, $>NH$).

β -(2-Nitrobenzoyl)styrene (XVI) Benzaldehyde 1 mole および 2-nitroacetophenone 1 mole を AcOH 100 ml にとかし, conc. H_2SO_4 3 mole を加え, 前と同様処理する. Benzene-hexane より再結晶. 淡黄色粒

18) 融点は未補正, NMR スペクトルは Hitachi R-20 を用い, Me_4Si を内部標準にした.

19) 本物質は結晶し難いのでスペクトルデータにより確認したが, その構造をさらに証明するため, 一例として後述のように XIII の場合にのみ phosphoramidate として確認した.

状晶. 収率 51%. mp 126—127°. *Anal.* Calcd. $C_{15}H_{11}O_3N$: C, 71.14; H, 4.37; N, 5.53. Found: C, 71.52; H, 4.35; N, 5.53. IR $\nu_{\max}^{CHCl_3}$ cm^{-1} : 1660 (C=O), 1645 (C=C), 1525, 1350 (N—O). NMR ($CDCl_3$) τ : 1.82—3.00 (11H, multiplet, aromatic および olefinic protons).

2-Benzoyl-5,6-methylenedioxyindole (XVIII) β -(Benzoyl)-4,5-methylenedioxy-2-nitrostyrene (XV) 3.0 g (0.01 mole) を P (OEt)₃, 8.3 g (0.05 mole) にとかし, 窒素気流下, 油浴中 160—170° にて 20 hr 加熱還流する. 反応後低沸点留分を減圧下留去後, 残留した褐色飴状物をシリカゲルクロマトグラフィーに付し, $CHCl_3$ 第一留分より indole 誘導体 (XVIII) を得. EtOH より再結晶し, mp 199—201° の無色針状晶 1.2 g (46%) を得. *Anal.* Calcd. $C_{16}H_{11}O_3N$: C, 72.44; H, 4.18; N, 5.28. Found: C, 72.82; H, 4.55; N, 5.51. IR $\nu_{\max}^{CHCl_3}$ cm^{-1} : 3400 (NH), 1645 (C=O). NMR ($CDCl_3$) τ : 4.03 (2H, singlet, OCH_2O), 1.95—3.10 (8H, multiplet, aromatic protons), 0.20 (1H, broad singlet, >NH).

謝辞 終りにのぞみ元素分析をしていただいた東北大学薬学科薬品製造学教室 河上綾子嬢, 吉田知愛子嬢ならびに NMR を測定していただいた東北大学薬学科中央分析センターの只野優子嬢に感謝します.