

□原著論文□

# ベンズ [f] インドール-2-カルボン酸エチルの求電子置換反応における反応性と位置選択性

Nyo Mi Swe<sup>1</sup> 宗像 達夫<sup>2</sup> 渡邊 敏子<sup>2,3</sup>

## 抄 録

目的：ベンズ [f] インドール誘導体を対象として、その求電子置換反応を行うことにより、反応性と位置選択性の検討を目的とした。3位への位置選択的炭素鎖導入後に、生理活性化合物を目指してトリプタミンアナログの合成も行う。

方法：炭素-炭素結合の代表的な求電子置換反応である Friedel-Crafts アシル化およびホルミル化を行った。得られた3-ホルミル体から増炭・窒素官能基の導入を行い、トリプタミンアナログの合成を検討した。

結果：2種の求電子置換反応の結果、アシル化では3種の混合物（3, 4, 9位）となり位置選択性はなく、ホルミル化では3位への選択性が見られた。これらの結果を電子密度の計算結値と比較した。得られた3-ホルミル体から縮合、続く選択的還元によってトリプタミンアナログの足がかりとなる3-ニトロエチル体を得ることができた。

結論：ベンズ [f] インドール骨格はインドールとアントラセンとのハイブリッド構造であり、求電子置換反応に対する反応性は、両者の性質を反映していることが判明した。

キーワード：ベンズ [f] インドール、求電子置換反応、Friedel-Crafts アシル化、Vilsmeier ホルミル化、電子密度

## Reactivity and regioselectivity of ethyl 1*H*-benz[*f*]indole-2-carboxylate in electrophilic substitution

SWE Nyo Mi, MUNAKATA Tatsuo and WATANABE Toshiko

### Abstract

Objectives: The purpose of the present study was to examine the reactivity and regioselectivity of ethyl benz[*f*]indole-2-carboxylate in electrophilic substitution. We also attempted to synthesize a tryptamine analogue from a 3-formylated compound.

Methods: For the formation of a carbon-carbon bond to give ethyl benz[*f*]indole-2-carboxylate, we examined two types of reactions: Friedel-Crafts acylation and formylation.

Results: Friedel-Crafts acylation of the benz[*f*]indole gave 3-, 4- and 9-acetylated compounds without regioselectivity. On the other hand, formylation selectively gave a 3-formylated compound. Elongation of the 3-formylated compound followed by selective reduction afforded a 3-nitroethyl compound.

Conclusions: Benz[*f*]indoles are considered to have properties that reflect the hybridization of an indole and anthracene. Therefore, the reactive sites of benz[*f*]indoles in electrophilic substitution are believed to be the 3-, 4- and 9-positions.

**Keywords** : benz[*f*]indole, electrophilic substitution, Friedel-Crafts acylation, Vilsmeier formylation, electron density

受付日：2017年2月8日 受理日：2017年7月3日

<sup>1</sup> 国際医療福祉大学大学院 薬学研究科 博士課程

Doctor's program in Medical and Biopharmaceutical Science, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, International University of Health and Welfare

<sup>2</sup> 国際医療福祉大学 薬学部 薬学科

Department of Pharmaceutical Sciences, School of Pharmacy, International University of Health and Welfare

<sup>3</sup> 国際医療福祉大学大学院 薬学研究科

Graduate School of Pharmaceutical Sciences, International University of Health and Welfare

toshiw@iuhw.ac.jp

## I. はじめに

ベンズインドール類はインドール環にベンゼン環が縮合した複素環化合物であり、リニア型の 1*H*-ベンズ [*f*] インドール (1) とアンギュラー型の 3*H*-ベンズ [*e*] インドール (2), と 1*H*-ベンズ [*g*] インドール (3) の 3 つの異性体がある (図 1)。

我々は Fischer インドール化の研究の一環として、これらのうちベンズ [*f*] インドール (1) の合成に興味を持ち、古くより知られている合成法である Goldsmith ら<sup>1)</sup> の報告を追実験した。ナフチルヒドラゾン (4) について Fischer インドール化を行った結果、ベンズ [*f*] インドール骨格 (5) への閉環が起こらず、生成物は置換基側に閉環したアンギュラー型のベンズ [*e*] インドール (6) であることを証明した<sup>2)</sup> (図 2)。そこで我々はこのインドール類の新規合成法を開発し<sup>3)</sup>、さらに天然物合成への応用<sup>4)</sup> を報告している。

構造上、ベンズ [*f*] インドール (1) はインドールと 14- $\pi$  電子系のアントラセンとのハイブリッドであり、求電子置換反応に対する反応性は、両者の性質「インドールでは 3 位、アントラセンでは 9, 10 位」を反映すると予想される (図 3)。しかしこれまでベンズ [*f*] インドール (1) に対して、体系的に求電子置換反応の検討は行われていない。

そこで炭素-炭素結合の代表的な求電子置換反応で

ある Friedel-Crafts アシル化およびホルミル化を試み、その反応性と位置選択性を探索する。この際用いる基質として、2 位にエチルエステルを導入したベンズ [*f*] インドール誘導体 (7) を採用した。すでに基本骨格のインドール自身については、2 位へのエチルエステルの導入によって 3 位の反応性は低下するものの、安定化により強い反応条件に耐えられることが示されているためである<sup>5)</sup>。

また、これらの反応の発展として、多くのインドールアルカロイド類の生合成に見られるトリプタミンに着目し、そのベンズアナログの合成も検討する。

## II. 方法

### 【測定機器類】

- ・融点：micro melting point hot stage (YanacoMPS3) (柳本)
- ・元素分析：CHN コーダー MT-3 型 (柳本)
- ・赤外吸収 (infrared: IR) スペクトル：JASCO FT/IR-4200 instrument. (日本分光)
- ・核磁気共鳴 (nuclear magnetic resonance: NMR) スペクトル：JEOL JNM-ECX series (<sup>1</sup>H-NMR: 400 MHz, <sup>13</sup>C-NMR: 100 MHz) spectrometer (日本電子) で測定し、化学シフトは  $\delta$  値で示した。内部標準として tetramethylsilane (TMS) を用いた。

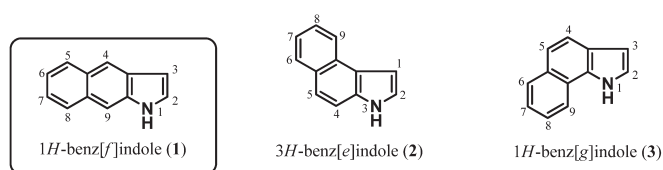


図 1 3 種のベンズインドール類

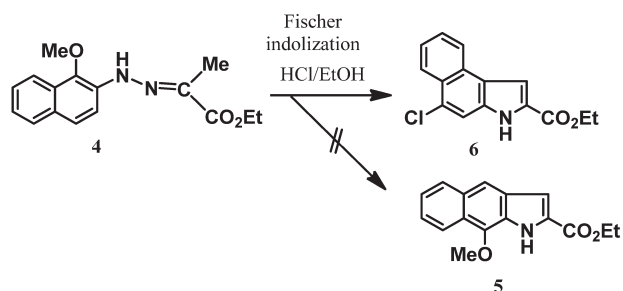


図 2 Goldsmith らの報告<sup>1)</sup> の追実験

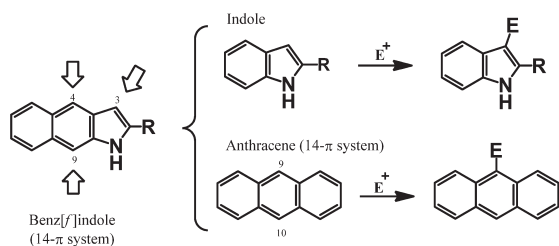


図3 ベンズ[f]インドールの求電子置換反応に対する反応部位の予想

- ・ NMR測定法：Nuclear Overhauser effect (NOE)；Heteronuclear Multiple Bond Coherence (HMBC)
- ・ 質量分析 (mass spectrometry: MS)：通常測定 (電子衝撃イオン化)：JMS-01-SG-2 および JMS-D 300 (日本電子)。高分解能 MS (HR-MS) (エレクトロスプレーイオン化, ポジティブ, 四重極飛行時間型分離装置)：Xevo G2-S Qtof spectrometer (Waters)。

【シリカゲル (SiO<sub>2</sub>) カラムクロマトグラフィー】

担体：SiO<sub>2</sub> 60N (neutral 63–210 μm) (関東化学)

【薄層クロマトグラフィー (TLC)】

使用プレート：SiO<sub>2</sub> 60 F<sub>254</sub> (Merck), 検出法：UV (254 nm & 365 nm), Ehrlich 試薬

【試薬などの略語】

Ethyl acetate (AcOEt), Ceric ammonium nitrate (CAN), Dimethyl formamide (DMF), Dimethyl sulfoxide (DMSO), Hexamethylenetetramine (HMTA), Tetrahydrofuran (THF)

【10% CAN-SiO<sub>2</sub> の調製<sup>6)</sup>】

CAN (1 g) を水 (2 mL) に溶かした溶液を, 攪拌しながら SiO<sub>2</sub> 60N (9 g) に加えた。次いで水を減圧留去 (60 °C で 4 h) すると, 黄色粉末が得られた。これを密封容器に保存した。

【有機溶媒で抽出後の通常処理法】

有機層は飽和食塩水で洗浄後, 無水 MgSO<sub>4</sub> で乾燥し, 溶媒を減圧留去した。

【電子密度の計算法】

Gaussian 03 program<sup>7)</sup> [6-31G(d,p) basis set を用いた B3LYP level of theory] を使用して計算した。

# 1. Ethyl benz[f]indole-2-carboxylate (7) の Friedel-Crafts アシル化 (表 1)

実験操作の一般法: 表 1 に示すような条件で, AlCl<sub>3</sub> (2 あるいは 3 当量) にジクロロエタン (1 mL) を加え, そこに無水酢酸 (2 あるいは 3 当量) をゆっくり加えた。反応液はアルゴン気流下, 氷冷して液全体が透明になるまで 10 分攪拌した。そこに ethyl benz[f]indole-2-carboxylate (7)<sup>3)</sup> (100 mg, 0.418 mmol) のジクロロエタン (5 mL) 溶液を加え, 室温で攪拌した。反応終了後, 反応液を氷水に注ぎ, AcOEt で抽出した。これを通常の処理に付し, 残渣を SiO<sub>2</sub> カラムクロマトグラフィー (溶媒系: cyclohexane-AcOEt の混合比を変化させて分離) で分離し, 3 種のアセチル体 (8a ~ 8c) を得た。アセチル体 (8a, 8b, 8c) のスペクトルデータ

Ethyl 3-acetyl-1H-benz[f]indole-2-carboxylate (8a):

黄色針状晶; mp 166–168 °C; *Anal.* Calcd C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub>; C, 72.58; H, 5.37; N, 4.98. Found: C, 72.81; H, 5.41; N, 5.01; IR<sub>v<sub>max</sub></sub>, cm<sup>-1</sup>: 3110 (NH) and 1735 and 1615 (C=O). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz) δ: 1.47 (3H, t, *J*=7.2 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.81 (3H, s, COCH<sub>3</sub>), 4.50 (2H, q, *J*=7.2 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 7.34–7.44 (2H, m, H-6 and H-7), 7.85 (1H, d, *J*=8.2 Hz, H-5), 7.83 (1H, s, H-9), 7.97 (1H, d, *J*=8.2 Hz, H-8), 8.71 (1H, s, H-4), 9.13 (1H, br s, NH); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz) δ: 14.2 (CH<sub>3</sub>), 31.9 (CH<sub>3</sub>), 62.4 (CH<sub>2</sub>), 107.2 (CH), 120.4 (C), 121.9 (CH), 123.8 (CH), 125.5 (CH), 127.3 (CH), 127.5 (C), 129.0 (CH), 130.3 (C), 130.4 (C), 132.2 (C), 134.4 (C), 160.7 (C=O, ester), 197.7 (C=O, acetyl); MS *m/z*: 235 (100%), 281 (M<sup>+</sup>, 61%).

Ethyl 4-acetyl-1H-benz[f]indole-2-carboxylate (8b):

黄色針状晶; mp 135–136 °C; IR<sub>v<sub>max</sub></sub>, cm<sup>-1</sup>: 3332 (NH), 1695 and 1670 (C=O); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz) δ: 1.45 (3H, t, *J*=7.2 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.87 (3H, s, COCH<sub>3</sub>), 4.46 (2H, q, *J*=7.2 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 7.40–7.43 (2H, m, H-6 and H-7), 7.44 (1H, s, H-3), 7.91 (1H, dd, *J*=3.2, 8.1 Hz, H-5), 7.96 (1H, s, H-9), 8.13 (1H, d, *J*=8.1 Hz, H-8), 9.00 (1H, br s, NH); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz) δ: 14.3 (CH<sub>3</sub>), 32.7 (CH<sub>3</sub>), 61.7 (CH<sub>2</sub>), 106.8 (CH), 110.7 (CH), 124.9 (CH), 124.9 (CH), 125.0 (CH), 125.2 (C), 126.4 (C), 128.1 (CH), 131.2

(C), 132.0 (C), 132.3 (C), 136.0 (C), 161.6 (C=O, ester), 204.3 (C=O, acetyl); HR-MS  $m/z$  304.0951 [Calcd for  $C_{17}H_{15}NO_3Na$ : 304.0950 ( $M+Na$ )<sup>+</sup>].

Ethyl 9-acetyl-1*H*-benz[*f*]indole-2-carboxylate (8c): 黄色針状晶; mp 112–114 °C; *Anal.* Calcd  $C_{17}H_{15}NO_3$ : C, 72.58; H, 5.37; N, 4.98. Found: C, 72.64; H, 5.42; N, 5.04. IR $\nu_{max}$ .  $cm^{-1}$ : 3420 (NH) and 1725 and 1630 (C=O). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz)  $\delta$ : 1.44 (3H, t,  $J=7.2$  Hz,  $CH_2CH_3$ ), 2.95 (3H, s,  $COCH_3$ ), 4.45 (2H, q,  $J=7.2$  Hz,  $CH_2CH_3$ ), 7.38 (1H, d,  $J=2.3$  Hz, H-3), 7.43 (1H, t,  $J=7.7$  Hz, H-6), 7.60 (1H, t,  $J=7.7$  Hz, H-7), 8.02 (1H, d,  $J=8.7$  Hz, H-5 or H-8), 8.36 (1H, d,  $J=8.7$  Hz, H-8 or H-5), 8.44 (1H, s, H-4), 10.62 (1H, br s, NH); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz)  $\delta$ : 14.4 ( $CH_3$ ), 33.1 ( $CH_3$ ), 61.4 ( $CH_2$ ), 108.2 (CH), 116.2 (C), 123.1 (CH), 124.5 (CH), 127.3 (CH), 128.6 (CH), 129.1 (C), 129.2 (C), 130.2 (C), 130.3 (CH), 132.5 (C), 137.6 (C), 161.1 (C=O, ester), 201.4 (C=O, acetyl); MS  $m/z$ : 281 ( $M^+$ , 100%).

アセチル体 (8b, 8c) の置換位置の決定法

NOE スペクトルにおいて, 8b では NH と H-9 間にシグナルの増強 (6.6%), 8c は H-3 と H-4 間にシグナルの増強 (4.4%) が観測された. さらに 2D-NMR (HMBC) より 8b では H-9 と C-3a との相関, および acetyl- $CH_3$  と C-4 との相関があり, 一方 8c では H-4 と C-3, C-9a との相関, および acetyl- $CH_3$  と C-9 との相関があったため, 8b が 4-Ac 体, 8c が 9-Ac 体であると決定した.

## 2. Ethyl benz[*f*]indole-2-carboxylate (7) のホルミル化

### 1) Vilsmeier ホルミル化

実験操作:  $POCl_3$  (0.084 mL, 0.901 mmol) と DMF (0.5 mL) を氷浴で冷やし, そこに ethyl benz[*f*]indole-2-carboxylate (7) (71 mg, 0.297 mmol) の DMF (0.5 mL) 溶液を加えた. 反応混合物は室温, 次いで 60 °C で加熱攪拌した. 反応終了後反応液を氷水に注ぎ, 10%  $Na_2CO_3$  水溶液で pH 9 とした後, AcOEt で抽出した. これを通常の処理に付し, 残渣を  $SiO_2$  カラムクロマトグラフィー (溶媒系: *n*-hexane : AcOEt = 3 : 1) で分

離し 3-ホルミル体 (9) (30 mg, 38%) を得た.

### 2) HMTA と CAN- $SiO_2$ を用いたホルミル化<sup>6)</sup> (表 2)

実験操作の一般法: 表 2 に示すような条件で, ethyl benz[*f*]indole-2-carboxylate (7) (100 mg, 0.418 mmol) を溶媒 ( $CH_3CN$  5 mL あるいは DMF 5 mL) に溶かし, HMTA (1.5~3.9 当量) と 10% CAN- $SiO_2$  (0.1~0.3 当量) を加えた後に, 加熱攪拌した. 反応終了後, 溶媒を減圧留去し, AcOEt に溶かして不溶物を減圧ろ過で除いた. これを通常の処理に付し, 残渣を  $SiO_2$  カラムクロマトグラフィー (溶媒系: *n*-hexane : AcOEt = 3 : 1) で分離し 3-ホルミル体 (9) を得た.

3-ホルミル体 (9) のスペクトルデータ

Ethyl 3-formyl-1*H*-benz[*f*]indole-2-carboxylate (9): 淡黄色プリズム結晶; mp 253–256 °C; *Anal.* Calcd  $C_{16}H_{13}NO_3$ : C, 71.90; H, 4.90; N, 5.24. Found: C, 71.67; H, 4.86; N, 5.14; IR $\nu_{max}$ .  $cm^{-1}$ : 3100 (NH), 1720 and 1640 (C=O). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.37 (t, 3H,  $J=7.1$  Hz,  $CH_2CH_3$ ), 4.44 (q, 2H,  $J=7.1$  Hz,  $CH_2CH_3$ ), 7.39–7.43 (m, 2H, H-6 and H-7), 7.97 (d, 1H,  $J=8.0$  Hz, H-5), 8.01 (d, 1H,  $J=8.0$  Hz, H-8), 8.01 (s, 1H, H-9), 8.82 (s, 1H, H-4), 10.60 (s, 1H, CHO), NH (not found); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 14.0 ( $CH_3$ ), 62.0 ( $CH_2$ ), 108.8 (CH), 117.3 (C), 120.9 (CH), 124.0 (CH), 125.2 (CH), 125.4 (C), 127.7 (CH), 130.3 (C), 131.6 (C), 135.3 (C), 137.2 (C), 160.1 (C=O, ester), 187.0 (C=O, aldehyde); MS  $m/z$ : 221 (100%), 267 ( $M^+$ , 81%).

## 3. 3-ホルミル体 (9) からニトロエチル体 (12) の合成

### 1) Ethyl 3-(2-nitrovinyl)-1*H*-benz[*f*]indole-2-carboxylate (10) の合成 (縮合反応)

Ethyl 3-formylbenz[*f*]indole-2-carboxylate (9) (56 mg, 0.210 mmol) と  $NH_4OAc$  (17.6 mg, 0.228 mmol) を混合し,  $CH_3NO_2$  (1.6 mL) を加えて 28.5 h 加熱還流した. 反応終了後放冷し, 沈殿をろ過してニトロビニル体 (10) を 42 mg (65%) 得た.

ニトロビニル体 (10) のスペクトルデータ

Ethyl 3-(2-nitrovinyl)-1*H*-benz[*f*]indole-2-carboxylate (10): 赤色粉状結晶; mp 245–246 °C; IR $\nu_{max}$ .  $cm^{-1}$ : 3313

(NH), 1679 (C=O);  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.43 (t, 3H,  $J=7.1$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 4.47 (q, 2H,  $J=7.1$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 7.39–7.47 (m, 2H, H-6 and H-7), 8.01(d, 1H,  $J=8.2$  Hz, H-5), 8.06 (s, 1H, H-9), 8.14 (d, 1H,  $J=8.2$  Hz, H-8), 8.39 (d, 1H,  $J=13.7$  Hz, H- $\alpha$ ), 8.78 (s, 1H, H-4), 9.14 (d, 1H,  $J=13.7$  Hz, H- $\beta$ ), 10.65 (br s, NH);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 14.06 ( $\text{CH}_3$ ), 61.93 ( $\text{CH}_2$ ), 109.2 (CH), 110.1 (C), 120.7 (CH), 123.9 (CH), 125.2 (C), 125.4 (CH), 127.4 (CH), 128.6 (CH), 129.9 (C), 131.4 (C), 131.8 (CH), 134.5 (CH), 135.1 (C), 136.0 (C), 160.3 (C=O); HR-MS  $m/z$  333.0857 [Calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4\text{Na}$ : 333.0851 (M+Na) $^+$ ].

## 2) Ethyl 3-(2-nitroethyl)-1H-benz[*f*]indole-2-carboxylate (12) の合成 (還元反応)

Ethyl 3-(2-nitrovinyl)-1H-benz[*f*]indole-2-carboxylate (10) (35 mg, 0.113 mmol) を THF : MeOH (10:1) (2 mL) の混合溶媒に溶かし, そこに  $\text{NaBH}_4$  (5.5 mg, 0.145 mmol) を少しずつ加え, 室温で 2.5 h 攪拌した. 反応終了後, 溶媒を減圧留去し, 残渣は  $\text{AcOEt}$  および  $\text{CHCl}_3$  で抽出した. これを通常の処理に付し, ニトロエチル体(12)を 30 mg (76%) 得た.

ニトロエチル体(12)のスペクトルデータ

Ethyl 3-(2-nitroethyl)-1H-benz[*f*]indole-2-carboxylate (12): 褐色粉状結晶; mp 158–166 °C;  $\text{IR}_{\text{vmax}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 3335 (NH), 1686 (C=O);  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz)  $\delta$ : 1.48 (t, 3H,  $J=7.2$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3.94 (t, 2H,  $J=7.6$  Hz,  $\text{H}_2-\alpha$ ), 4.48 (q, 2H,  $J=7.2$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 4.75 (t, 2H,  $J=7.6$  Hz,  $\text{H}_2-\beta$ ), 7.34–7.43 (2H, m, H-6 and H-7), 7.82 (1H, s, H-9 or H-4),

7.87 (1H, d,  $J=8.2$  Hz, H-5 or H-8), 7.96 (1H, d,  $J=8.2$  Hz, H-8 or H-5), 8.23 (1H, s, H-4 or H-9), 8.75 (1H, br s, NH);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz)  $\delta$ : 14.3 ( $\text{CH}_3$ ), 23.4 ( $\text{CH}_2$ ), 61.6 ( $\text{CH}_2$ ), 75.0 ( $\text{CH}_2$ ), 107.2 (CH), 116.6 (C), 118.4 (C), 123.4 (C), 125.3 (C), 127.3 (C), 127.4 (C), 128.6 (C), 128.8 (C), 128.9 (CH), 132.5 (C), 135.4 (C)], 161.5 (C=O); HR-MS  $m/z$  335.1008 [Calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4\text{Na}$ : 335.1008 (M+Na) $^+$ ].

## III. 結果

### 1. Ethyl 1H-benz[*f*]indole-2-carboxylate (7) の Friedel-Crafts アシル化

Ethyl benz[*f*]indole-2-carboxylate (7) の Friedel-Crafts アシル化では, 3 種のモノアセチル体 (8a ~ 8c) が得られた (表 1).

これらの置換位置は NMR 測定 ( $^1\text{H}$ -,  $^{13}\text{C}$ -NMR, NOE, HMBC) により決定した.

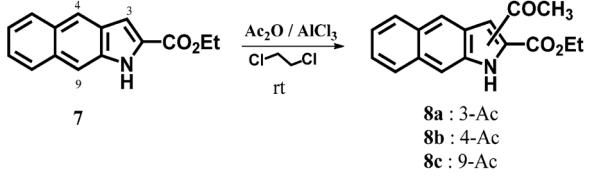
9-Ac 体 (8c) は 3-Ac 体 (8a) と同程度の収率 (約 20%) で得られたが, 4-Ac 誘導体 (8b) は低収率であった. 試薬と触媒の量を増やしたが, 収率に大きな変化はなかった (表 1 の run 2).

以上の結果から, ethyl benz[*f*]indole-2-carboxylate (7) のアシル化では 3-Ac 体 (8a) だけではなく, 4-Ac 体 (8b) 及び 9-Ac 体 (8c) も得られ, このアシル化では位置選択性がないことが分かった.

### 2. Ethyl 1H-benz[*f*]indole-2-carboxylate (7) のホルミル化

まず, 活性な芳香環に対して一般的に用いられ

表 1 ベンズ [*f*] インドール (7) の Friedel-Crafts アシル化

						
Run	Equiv.		Time (h)	Yield (%)		
	$\text{AlCl}_3$	$\text{Ac}_2\text{O}$		8a (3-Ac)	8b (4-Ac)	8c (9-Ac)
1	2	2	26	19	7	22
2	3	3	30	20	6	17



る Vilsmeier ホルミル化を ethyl 1*H*-benz[*f*] indole-2-carboxylate (7) に対して行ったところ、化合物 (9) が 38% で単離された。この反応では原料 (7) は消失し、TLC 上いくつかスポットが見られたため分離を試みたが、3-ホルミル体 (9) 以外は単離できなかった (図 4)。

次いで、HMTA/10% CAN-SiO<sub>2</sub> を用いてホルミル化を行った (表 2)。この反応条件は、インドール類に対してホルミル基を導入でき、触媒を再利用できる利点がある<sup>6)</sup>。単離された化合物は Vilsmeier 反応と同様に 3-ホルミル体 (9) のみであった。最適条件を探索するために溶媒、HMTA および CAN に関して、表 2 に示すように検討した結果、2.5 当量の HMTA、0.1 当量の 10% CAN-SiO<sub>2</sub> を試薬とし、DMF 中 100°C で反応を行うことによって、3-ホルミル体 (9) が 52% の収率で得られた (run 5)。

### 3. トリプタミナーナログ (11) の合成の試み

以上の反応で得られた 3-ホルミル体 (9) は増炭と窒素官能基を導入することにより、トリプタミナーナログ (11) へ導くことができる (図 5)。トリプタミ

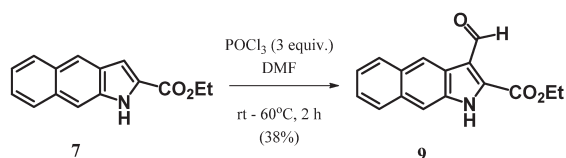


図 4 ベンズ[*f*]インドール (7) の Vilsmeier ホルミル化

ンそれ自身は多くのインドールアルカロイドの生合成の中間体として知られているため、トリプタミナーナログ (11) は生理活性物質への展開が期待される。

まず図 6 に示すように、3-ホルミル体 (9) に対し、CH<sub>3</sub>NO<sub>2</sub> と NH<sub>4</sub>OAc を用いて縮合したところ、ethyl 3-(2-nitrovinyl)-1*H*-benz[*f*] indole-2-carboxylate (10) が収率 65% で得られた。次いで Varma らの条件<sup>8)</sup> に従い、THF : MeOH (10 : 1) 中で NaBH<sub>4</sub> を用いて還元反応を行った。反応は官能基選択的にスムーズに進行し、ethyl 3-(2-nitroethyl)-1*H*-benz[*f*]indole-2-carboxylate (12) が収率 76% で得られた。

以上のように、3-ホルミル体 (9) の炭素を利用し増炭、窒素が導入されたニトロエチル体 (12) の合成まで達成し、トリプタミナーナログ (11) への足がかりを示すことができた。

### IV. 考察

Ethyl benz[*f*]indole-2-carboxylate (7) に対して 2 種の求電子置換反応 (アシル化、ホルミル化) を行ったところ、用いる試薬によって位置選択性が異なった。母核となる ethyl indole-2-carboxylate (13) は、通常 3 位に優先的に求電子置換反応が進行することがすでに知ら

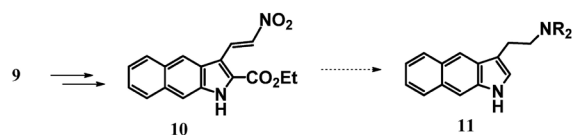


図 5 トリプタミナーナログ (11) の合成計画

表 2 ベンズ[*f*]インドール (7) の HMTA-CAN-SiO<sub>2</sub> を用いたホルミル化

Run	Solvent	Equiv.		Temp. (°C)	Time (h)	Yield of 9 (%)
		HMTA	10% CAN-SiO <sub>2</sub>			
1	CH <sub>3</sub> CN	3.9	0.3	reflux	22	18
2	DMF	3.9	0.3	reflux	3	37
3	DMF	3.9	0.3	100	44	54
4	DMF	2.5	0.3	100	24	24
5	DMF	2.5	0.1	100	43	52
6	DMF	1.5	0.1	100	46	38

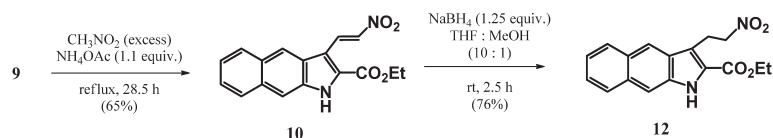
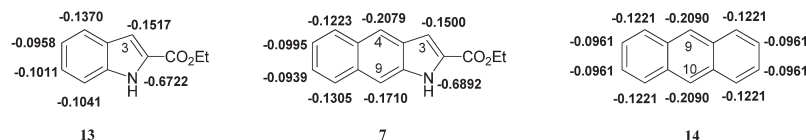


図6 ニトロエチル体 (12) の合成

図7 Ethyl benz[f]indole-2-carboxylate (7), ethyl indole-2-carboxylate (13), および anthracene(14) の電子密度の計算値<sup>7)</sup>

れている<sup>5)</sup>。そこでインドール (13) の電子密度の計算を行った結果, 3 位が最も高い電子密度を示し (図 7), 反応性と一致していることが確認できた。この傾向はベンズ [f] インドール (7) のホルミル化の際に, 3 位のみに反応が進行した結果に対応している。また, anthracene (14) における電子密度は 9 位 (=10 位) が最も電子密度が高いため, ベンズ [f] インドール (7) ではインドールとしての反応性も示すが, 用いる試薬によって anthracene (14) と類似した反応性を示すことが示された。

## V. 結論

ベンズ [f] インドールの求電子置換反応では, 用いる試薬によって位置選択性が異なる結果となり, 反応部位は 3, 9, または 4 位であることが明らかになった。この反応部位に関しては電子密度の計算より, インドールとアントラセンのハイブリッド構造が起因となっていると推定している。また 計算上最も電子密度が高かった 4 位の生成物が, 実際は少量しか得られていないため, さらに立体的な要因なども考慮する必要がある, 現在計算法の検討中である。

現在ベンズ [f] インドール (7) に対して, 他の求電子置換反応 (ニトロ化, ハロゲン化, など) を行い, 反応性や位置選択性を検討している。

また, 選択的に得られた 3-ホルミル体 (9) から化合物 (12) まで達成できたので, これを利用して生理活性物質合成への展開も検討中である。

## 謝辞

本研究に際し, IUHW 奨学金によるご支援をしていただいた国際医療福祉大学・高木邦格理事長に深謝いたします。また, 実験の一部を担当してくださった本学薬学部の湯澤穰司学士 (平成 27 年 3 月卒業) および平野喜香学士 (平成 28 年 3 月卒業), NMR 測定にご協力いただいた本学薬学部・金谷貴行博士, さらに高分解能 MS 測定にご協力いただいた日本大学薬学部・矢作忠弘博士に感謝いたします。

本研究に関して, 報告すべき利益相反はありません。

## 文献

- 1) Goldsmith EA, Lindwall HG. Benzindole series. J. Org. Chem. 1953; 18 (5): 507-515
- 2) Murakami Y, Watanabe T, Ishii H. Synthesis of linear 9-methoxy-1*H*-benz[f]indole-2-carboxylate. J. Chem. Soc. Perkin Trans. I 1988; (11): 3005-3012
- 3) Watanabe T, Miyagi C, Murakami Y. Synthetic studies on indoles and related compounds. XXXI. Chemical confirmation of the synthetic route for the benz[f]indole skeleton and its application. J. Heterocyclic Chem. 1993; 30: 217-224
- 4) Murakami Y, Watanabe T, Sakai M, Yokoyama Y. A new synthesis of eupolauramine from a bez[f]indole derivative. Chem. Pharm. Bull. 1988; 36(9): 3732-3735
- 5) 村上泰興. インドール-2-カルボン酸およびその誘導体の化学. 有機合成化学協会誌 1987; 45(12): 1171-1185
- 6) Tongkhan S, Radchatawedchakoon W, Kruanetr A, et al. Silica-supported ceric ammonium nitrate catalyzed chemoselective formylation of indoles. Tetrahedron. Lett. 2014; 55(29): 3909-3912
- 7) Frisch MJ, Trucks GW, Schlegel HB, et al. Gaussian 03, Revision E.01, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2004
- 8) Varma RS, Kabalka GW. Selective reduction of nitroalkenes with methanolic sodium borohydride: a facile route to nitroalkanes. Synth. Commun. 1985; 15(2): 151-155