

Benz [*f*] indole 骨格の新合成法の開発と  
その Eupolauramine 全合成への応用

1993年

渡 辺 敏 子

# 目次

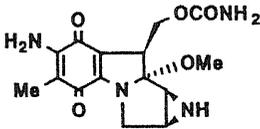
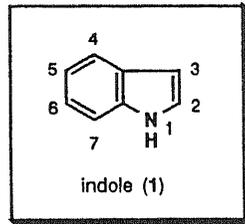
第一章 序論-----	1
第二章 天然物 Eupolauramine について-----	3
第一節 単離及び構造決定-----	3
第二節 Eupolauramine の合成例-----	4
第三節 合成計画-----	10
第三章 9-Methoxybenz[f]indole 骨格の合成-----	11
第一節 Benz[f]indole 骨格合成法の分類-----	11
第二節 Goldsmith 等の実験の再検討-----	14
第三節 Naphthalene 誘導体からの Benz[f]indole 骨格合成ルートの 開発の試み-----	21
第一項 Fischer Indolization-----	21
第二項 Hemetsberger Reaction-----	28
第四節 Benz[f]indole 骨格の新しい合成法の開発-- Pyrrole 誘導体からの合成-----	32
第五節 Benz[f]indole 骨格構築法の確認-----	40
第六節 新しい脱 Benzyl 化法の開発-----	47
第四章 Eupolauramine の全合成-----	57
第一節 A B C 環の合成-----	57
第二節 C 環の変換反応 (Oxindole 骨格の合成)-----	58
第三節 4 位への窒素官能基の導入の試み-----	60
第四節 D 環の構築及び C 環の変換 (Eupolauramine の全合成の完成)-----	62
第五章 Benz[f]indole の反応性と化学的性質-----	65
第一節 親電子置換反応-----	66
第一項 Bromo 化-----	66
第二項 Acyl 化-----	67
第三項 Nitro 化-----	68

第二節 酸化及び還元 -----	70
第三節 Diels-Alder Reaction -----	72
第四節 他の Benzindole 類との反応性の比較 -----	74
第五節 性質のまとめ -----	75
第六章 結語 -----	76
謝 辞 -----	79
実験の部 -----	80
第三章第二節に関する実験 -----	81
第三章第三節に関する実験 -----	89
第三章第四節に関する実験 -----	100
第三章第五節に関する実験 -----	108
第三章第六節に関する実験 -----	117
第四章第一節に関する実験 -----	124
第四章第二節に関する実験 -----	126
第四章第三節に関する実験 -----	128
第四章第四節に関する実験 -----	130
第五章第一節に関する実験 -----	133
第五章第二節に関する実験 -----	138
第五章第三節に関する実験 -----	139
第五章第四節に関する実験 -----	141
引用文献 -----	143
論文目録 -----	148

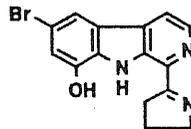
## 第一章 序 論

最近 indole 環 (1) の特に benzene 部位に多くの置換基を持った indole alkaloid が続々と発見されている。その置換基は hetero 原子 (N, O, halogen 等) や alkyl 基、縮合環など様々であるが、興味ある生理活性を示すものが多い。

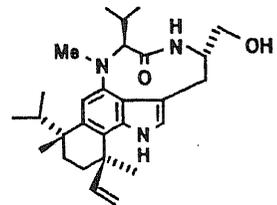
[例: mitomycins (2), eudistomidins (3), teleocidins (4) 等]



mitomycin C (2)  
(antitumor agent)

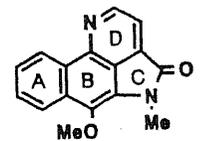


eudistomidin-A (3)  
(calmodulin antagonist)



teleocidin B-4 (4)  
(tumor promoter)

ところで1972年に単離報告された四環性 alkaloid の eupolauramine (5)<sup>1)</sup> は生合成的には isoquinoline 系に分類されるが、そのBC環に着目した場合、構造的には benzene 部位が多修飾された indole alkaloid の一種ともみなすことができる。その indole 骨格には、methoxy 基が存在し、benzene 環及び pyridine 環と縮合し oxindole の形をとっており、構造的にはこれまであまり例のないものである。

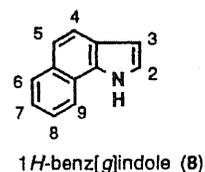
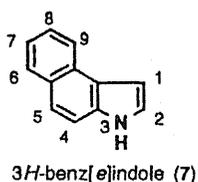
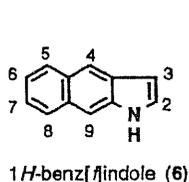


eupolauramine (5)

そのため eupolauramine (5) 自身やその類似体の薬理作用には興味もたれるが、天然からの産生量が少ないために未調査のままであった。従って eupolauramine (5) の合成には化学的にも薬学的にも意義があると考えられる。

このように興味深い構造を持つ eupolauramine (5) の合成を indole 骨格を基準として考えると、まず基本骨格である 4,7-二置換 indole を合成する必要があるが、それぞれの位置へ窒素、酸素を選択的に導入するのは従来の indole の化学的知識では容易ではない。

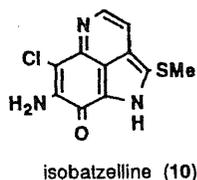
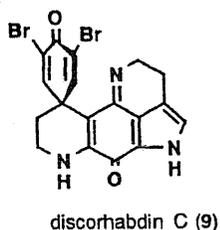
一方、eupolauramine (5) の母核の ABC 環 [linear type の benz[f]indole (6)] を基準に合成ルートを考えると、indole 骨格の 5、6 位がすでに置換されているので、indole 核における 4、7 位 (benz[f]indole では 4、9 位) への官能基導入は比較的容易と考えられる。Benz[f]indole 骨格の合成法としては naphthylhydrazone 誘導体の Fischer indole 合成が想定されるが、benz[f]indole (6) は他の benz-indole [benz[e]-(7), benz[g]-(8)] 類に比べ合成法や化学的性質について未知の部分が多い。そこでまずこの benz[f]indole 骨格の効率良い合成法や化学的反応性を研究し、それらを eupolauramine (5) の合成に応用するという合成戦略を取り入れたいと考えた。



以上述べたような観点から eupolauramine (5) の合成を行うことにより、これまであまり知られていない benz[f]indole の化学を大いに発展させることもできると期待される。勿論 eupolauramine (5) の合成に当っては以上述べた他に、D 環の合成や oxindole への変換など、個々に対処すべき問題点は多々あり、それらをまとめると、

- 1) benz[f]indole 骨格の効率良い合成法の開発
  - 2) 4,9-二置換 benz[f]indole の選択的合成と D 環の構築
  - 3) indole 骨格から oxindole 骨格への変換
- ということになる。

なお、我々の研究がほぼ終了した最近になって強い細胞毒性を有する discorhabdin C (9)<sup>2)</sup> や isobatzelline (10)<sup>3)</sup> が単離された。これらを indole alkaloid とみなすと、その indole 核の 4 位に窒素、7 位に酸素が存在しさらに 3、4 位で縮合環を形成している点で eupolauramine (5) と構造的に類似性が高く、eupolauramine (5) とこれらとの薬理活性の関連についても興味を持たれる。



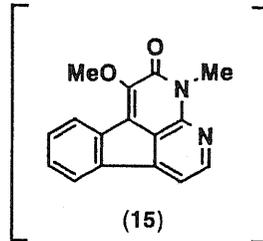
## 第二章 天然物 Eupolauramine について

### 第一節 単離および構造決定

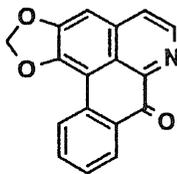
Eupolauramine (5) は、1972年 Taylor らによってオーストラリア産植物 *Eupomatia laurina* R.Br. (Eupomatiaceae) の木部の中性抽出部より単離された alkaloid である。<sup>1)</sup> 本植物はオーストラリア、ニューギニア東部の沿岸に産する低木で、eupolauramine (5) の他には4種の alkaloid [liriodenine (11), norushinsunine (12), eupolauridine (13), hydroxyeupolauramine (14)] が単離されている。なお eupolauramine は初め EL-base II と命名され、構造 (15) が提出されたが、<sup>4)</sup> 1976年にX線結晶解析により構造式 (5) へと訂正された経緯を持つ。<sup>5)</sup>



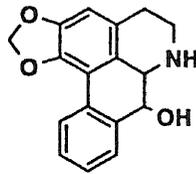
eupolauramine (5)



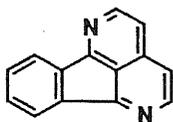
(15)



liriodenine (11)



norushinsunine (12)



eupolauridine (13)



hydroxyeupolauramine (14)

## 第二節 Eupolauramine の合成例

我々は eupolauramine (5) を全合成するためにまず benz[f]indole 骨格の合成法の開発を行うこととし、その研究の一環として naphthylhydrazone 類の Fischer Indolization (F.I.) の研究を行っていた (第三章第二節) が、これとほぼ時を同じくして 2 つのグループにより 5 の全合成が報告された。

1983年 Weinreb 等<sup>6)</sup> は oxazole 誘導体 (16) を出発原料とし benzo[h]-quinoline (23) を経由し、eupolauramine (5) を 11 工程で合成した。(Chart 1)

一方 Taylor 等<sup>7)</sup> は 1984年、4-methoxy-1-naphthylamine (28) から 10 工程で eupolauramine (5) の全合成に成功した。(Chart 2) このルートも 33 のような benzo[h]quinoline を経由するもので Weinreb 等の方法<sup>6)</sup> と類似している。

更に最近 (1988年)、我々の合成と相前後して城西大学の菊川等<sup>8)</sup> により全合成が行われたが、この報告も C 環の構築法が前二者と異なるだけであり、本質的には benzo[h]quinoline 骨格の構築が合成の中心になっている。(Chart 3)

また、ごく最近 Snieckus 等<sup>9)</sup> (Chart 4) 及び Makosza 等<sup>10)</sup> (Chart 5) も benzo[h]quinoline 骨格を経由する全合成を報告している。

このように、彼らの共通の合成戦略は eupolauramine (5) の基本骨格を benzo[h]quinoline (ABD 環) と考え最後に pyrrole 環を構築して行くものであり、著者が計画する合成ルート、つまり benz[f]indole (ABC 環) を基本骨格とする合成法、とは発想が全く異なる。従ってこの著者の合成法により eupolauramine (5) の合成に対する特徴のあるルートが開けると期待される。(Chart 6)

1) Weinreb *et al.*, (1983)

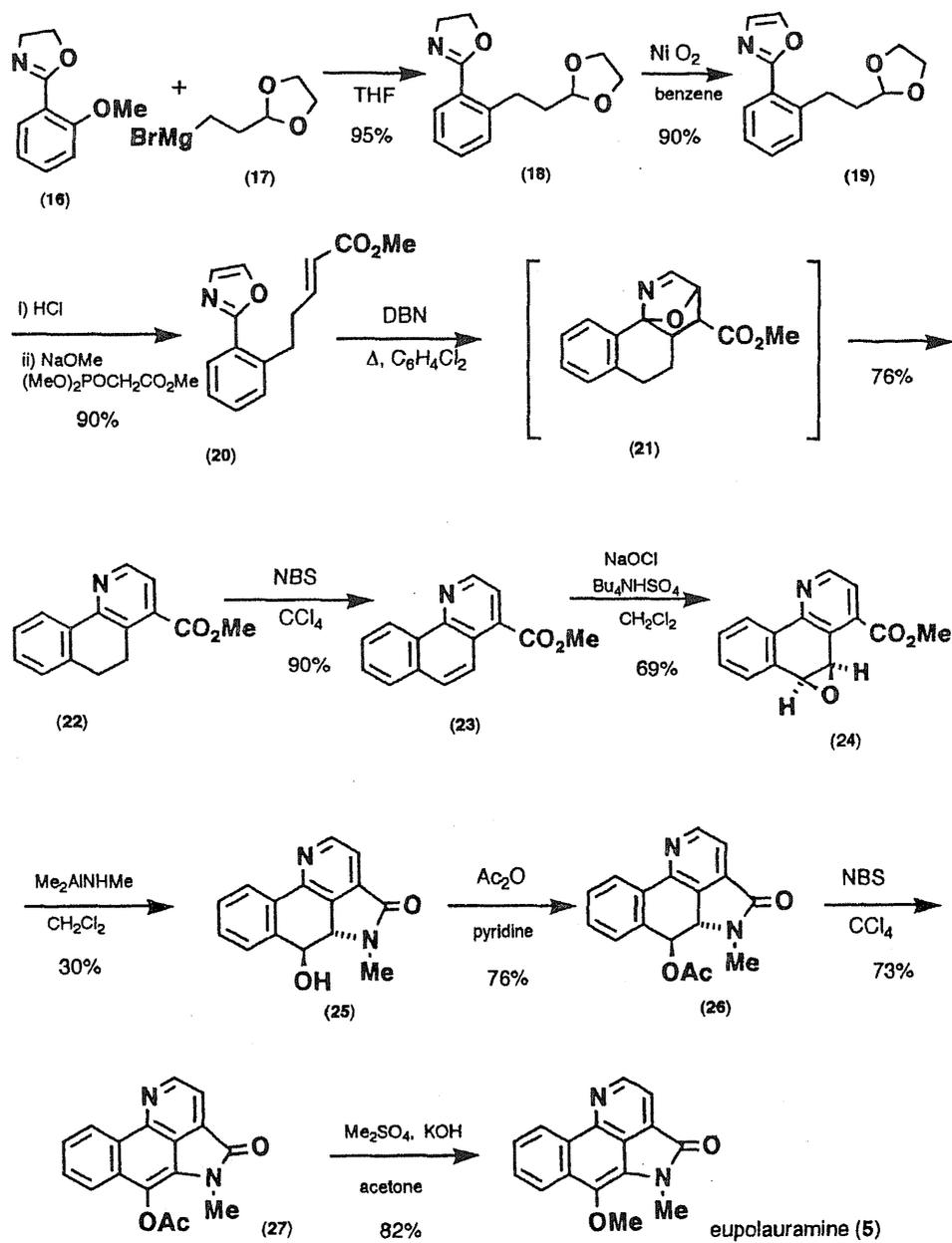


Chart 1

2) Taylor *et al.*, (1984)

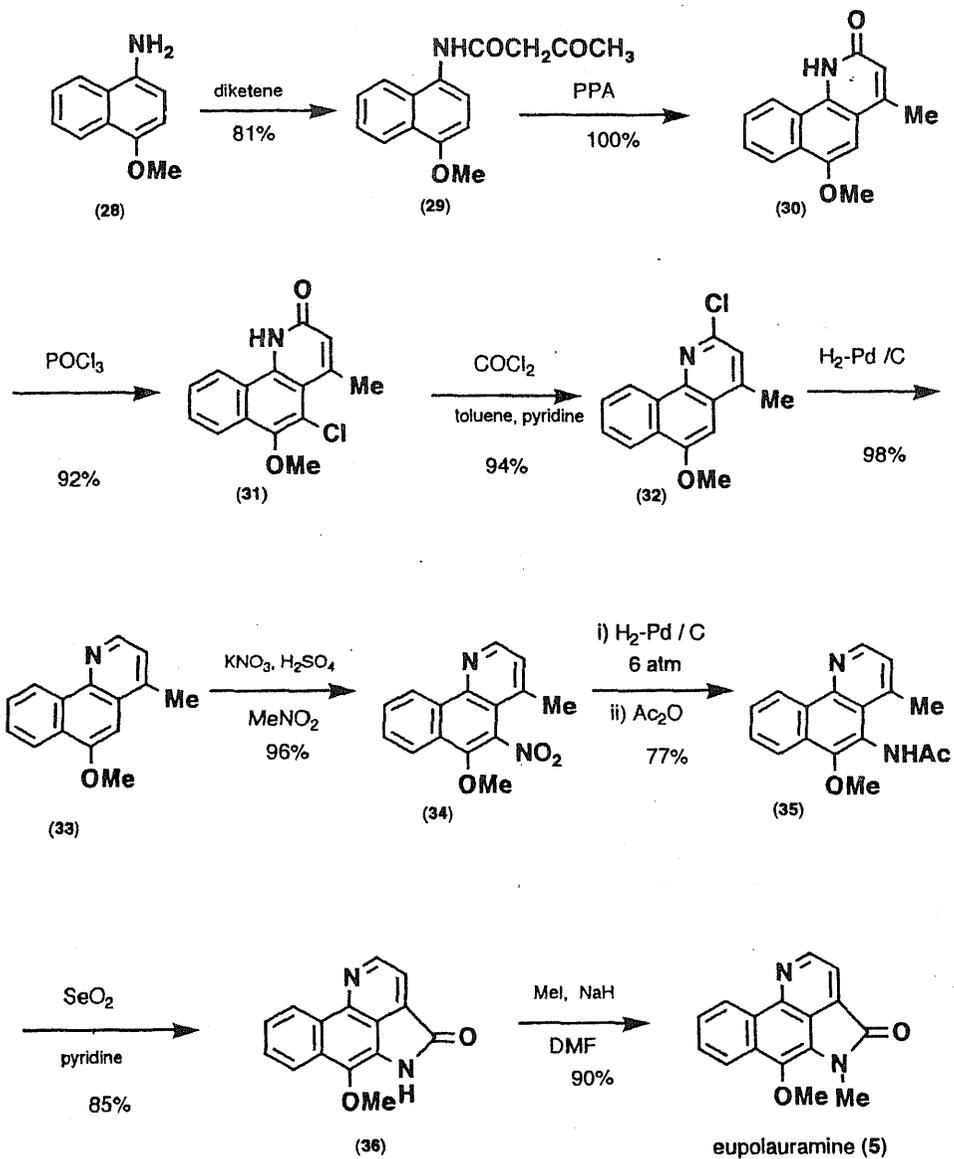


Chart 2

3) Kikugawa *et al.*, (1988)

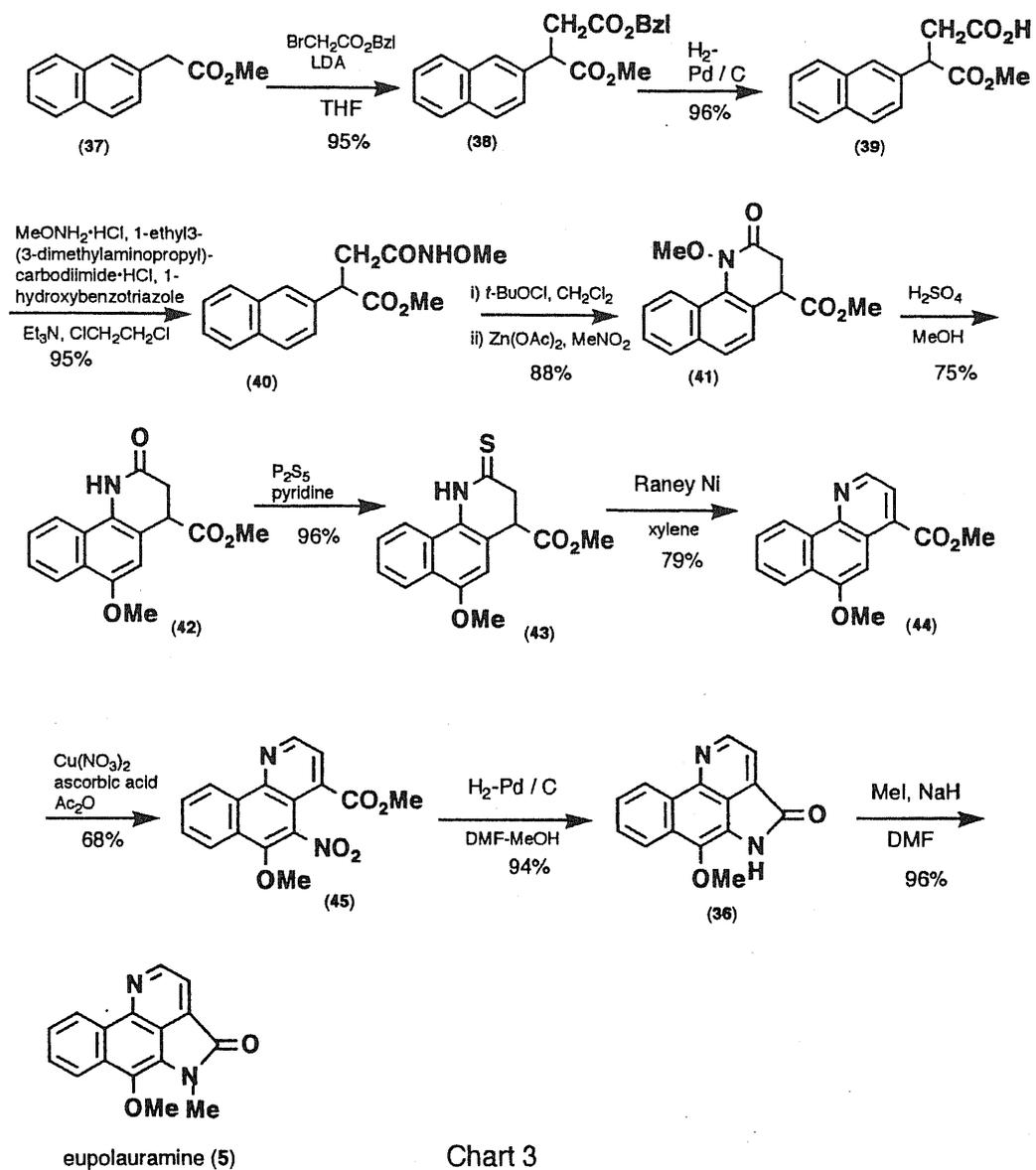


Chart 3

4) Snieckus *et al.*, (1991)

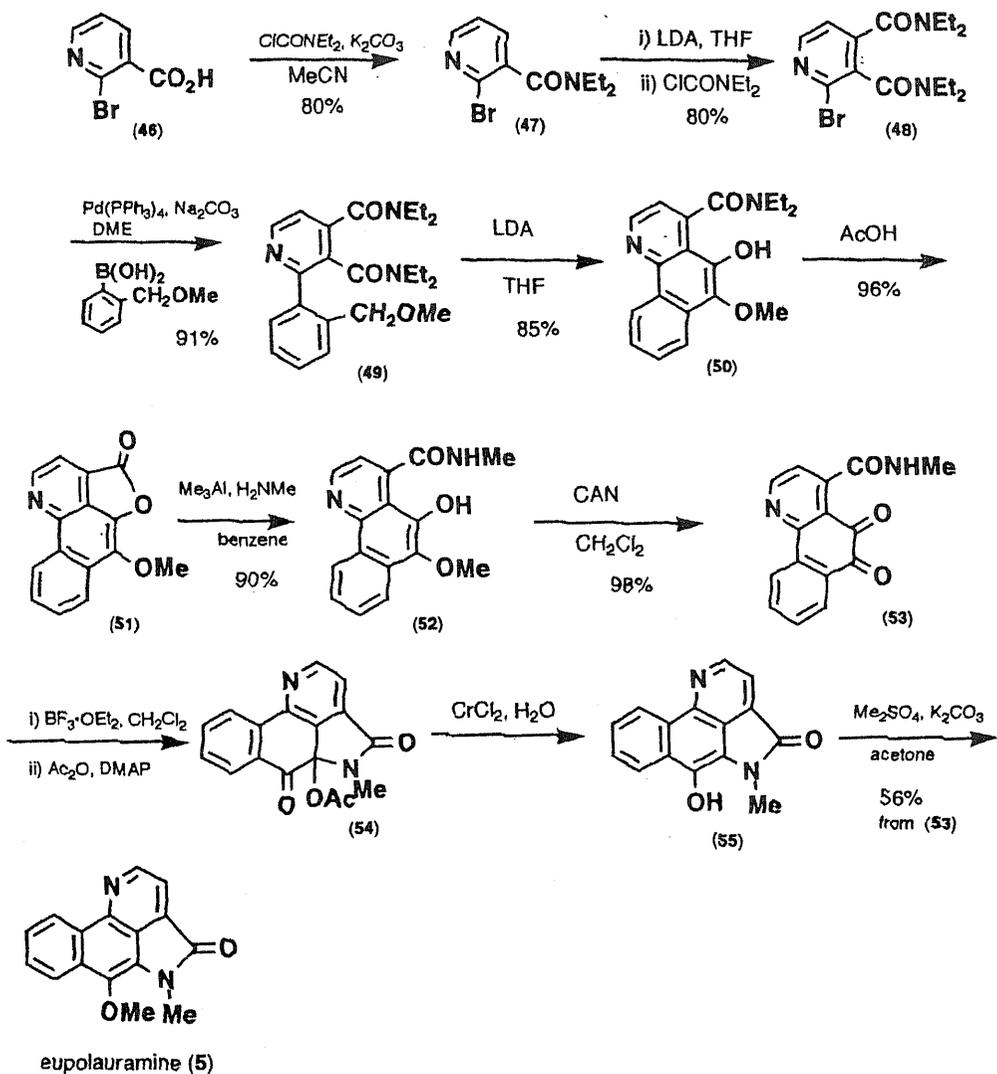


Chart 4

5) Makosza *et al.*, (1992)

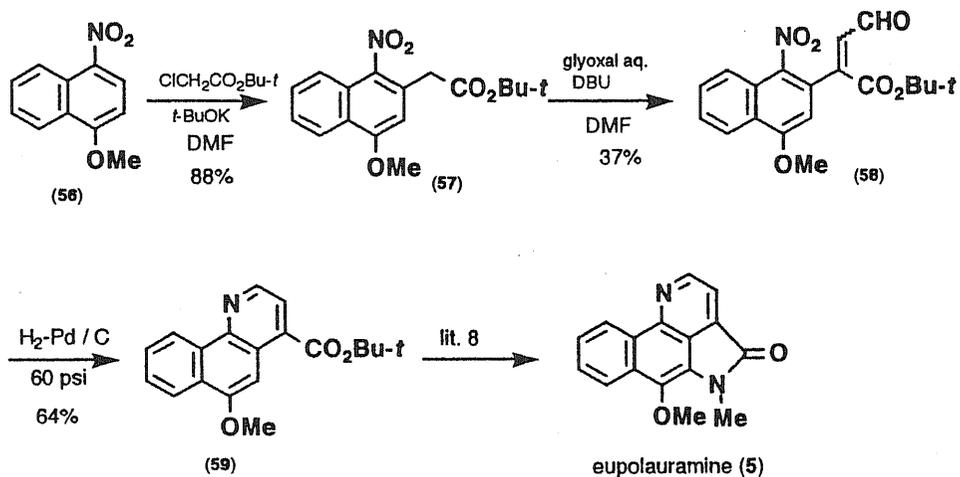


Chart 5

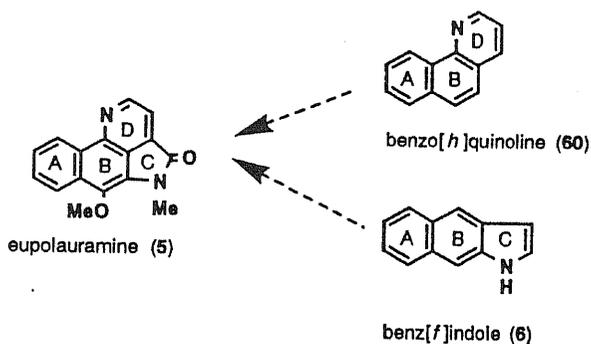


Chart 6

### 第三節 合成計画

著者の合成計画は eupolauramine (5) の鍵母核を benz[f]indole とみなすものである。具体的な合成中間体としては、その骨格合成やその後の化学的修飾を念頭におき、2位に ester 基、9位に methoxy 基を持つ benz[f]indole (61) を出発原料にすることにした。次いでこの 9-methoxybenz[f]indole (61) の2位の ester 基を手がかりとして oxindole 骨格 (62) とする。その後D環である pyridine 環を構築し eupolauramine (5) へと誘導することとした。(Chart 7)

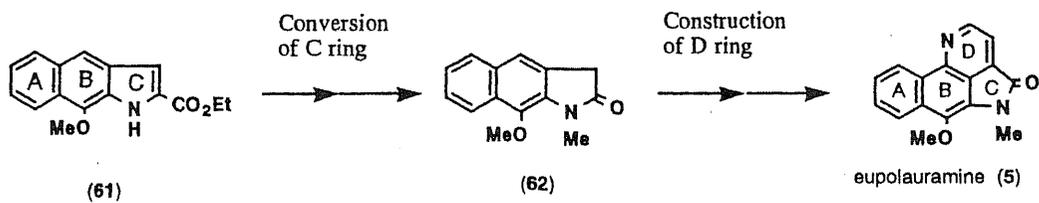


Chart 7

### 第三章 9-Methoxybenz[*f*]indole 骨格の合成

#### 第一節 Benz[*f*]indole 骨格合成法の分類

Benz[*f*]indole (6) 骨格の合成法は、骨格構築の手順によって以下の様に3種の type に分類できる。つまり naphthalene 環から C 環を構築する type I、benzene 環と pyrrole 環の間に B 環を構築する type II、indole 誘導体に後から A 環を構築する type III が考えられる。(Chart 8)

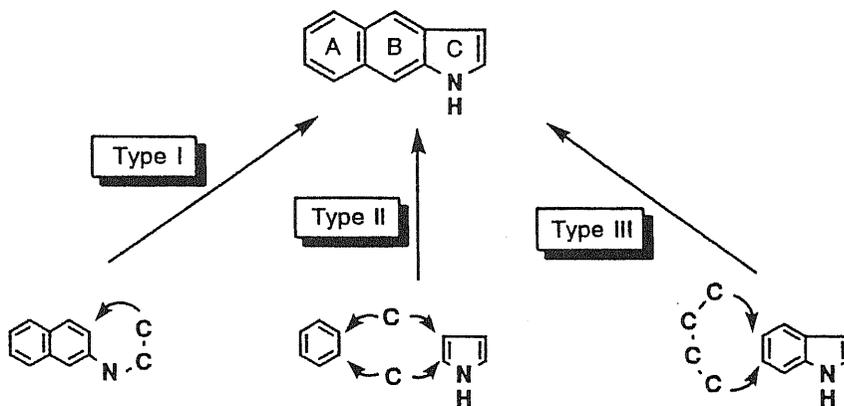


Chart 8

まず最も報告例の多い type I であるが、これには原料となる三種の naphthalene 誘導体 [naphthalene (A), naphthoquinone (B), tetralin (C)] が知られている。これらのうち最も原料として入手しやすいのは naphthalene (A) type のものであるが、naphthylhydrazone の閉環反応は一例しか報告されていない。1953年、Goldsmith 等<sup>11)</sup> は1位に methoxy 基を持つ naphthylhydrazone (63) の F. I. により 9-methoxybenz[*f*]indole (61) が高収率で得られると報告している。(Chart 9) この

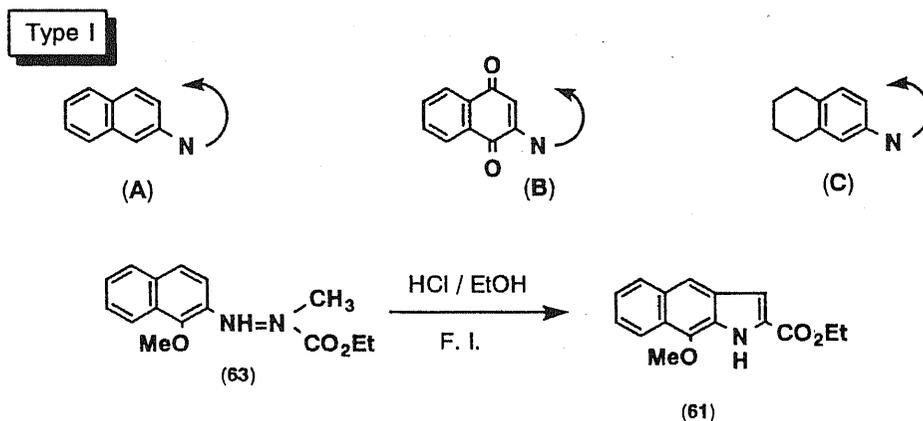


Chart 9

化合物は、第二章第三節で述べたように著者の eupolauramine (5) 合成の重要な鍵化合物となるものであるが、naphthalene の反応性を考えた場合、親電子置換反応に対して活性な部位は naphthalene の 1 位であり、3 位に閉環しているこの Goldsmith 等の報告には疑問が持たれた。この報告についての考察は次節で詳細に述べる。

次に type II であるが、この方法は究めて報告例が少なく Buu-Hoi 等<sup>12)</sup> (Chart 10) 及び Suvolov 等<sup>13)</sup> (第三章第四節にて述べる) の二例しかない。

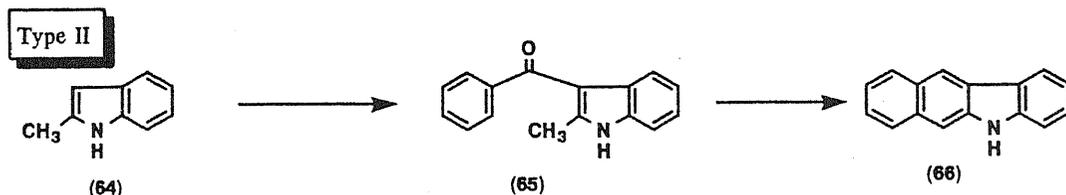


Chart 10

さらに type III は indole 骨格の benzene 部位の反応性を考えると、これら 3 つの中で最も benz[*f*]indole 骨格の合成が困難であると考えられる。従って反応例としては特殊な転位反応 (Chart 11)<sup>14)</sup> のみである。

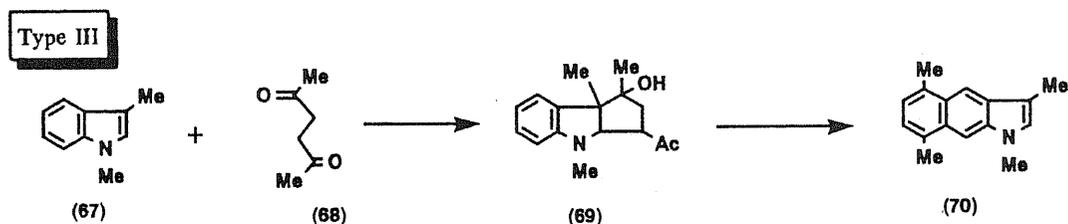


Chart 11

以上大きく 3 つの type に分類したが、これらに属さない合成法もいくつか知られている。例えば benzoquinoline (71) の縮環反応、<sup>15)</sup> 大員環 (73) の渡環反応<sup>16)</sup> 等である。(Chart 12)

著者はこれらのうち最も簡便な type I の合成法をまず検討することにした。

Miscellaneous Type

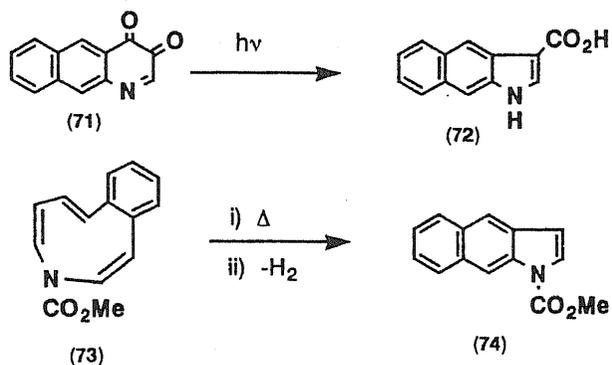


Chart 12

## 第二節 Goldsmith 等の実験の再検討

前節でも述べたように Goldsmith 等は、閉環反応が置換基側には進行しないというそれまでの化学的常識に基づいて、1-methoxy-2-naphthylhydrazone (63) の F. I. により 9-methoxybenz[*f*]indole (61) を得たと報告している。<sup>11)</sup> この化合物は eupolauramine (5) の ABC 環に相当し、これの 4 位に窒素、さらに炭素 2 個のユニットを導入し、3 位と閉環すれば eupolauramine (5) の基本骨格へと拡張できる。また 61 において、2 位の ester 基は oxindole 骨格に変換する際の手がかりの置換基とみなせ、この 61 は我々の目的達成のためにうまく官能基化された非常に有用な化合物といえる。そこでこの 9-methoxybenz[*f*]indole (61) の合成を当初の目的にした。(Chart 13)

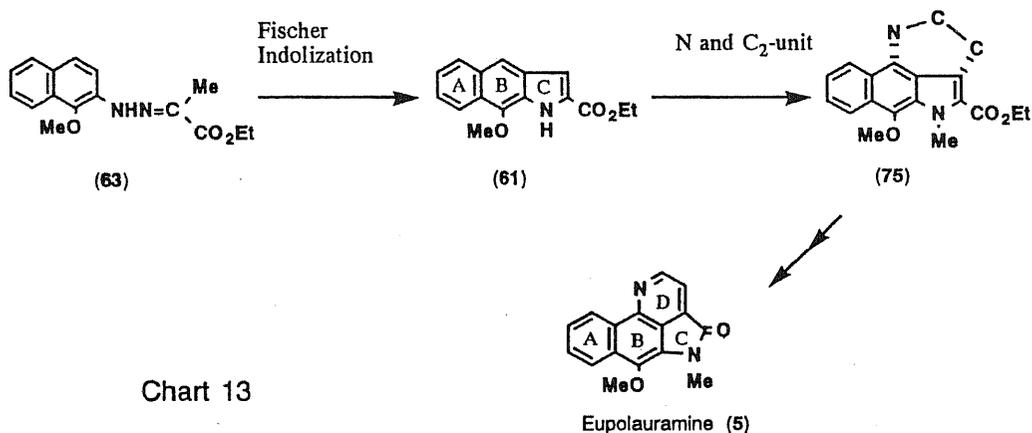


Chart 13

ところで、石井、村上等は methoxy 基がオルト位に存在する *o*-methoxyphenylhydrazone (76) の F. I. においては主に methoxy 基の ipso 位に閉環し、methoxy 基の脱離及び求核置換反応が進行した異常 F. I. 閉環反応を見だし、<sup>17)</sup> 閉環反応（特に F. I. において）の際に、置換基側に閉環が起こらないという常識を覆した。

(Chart 14)

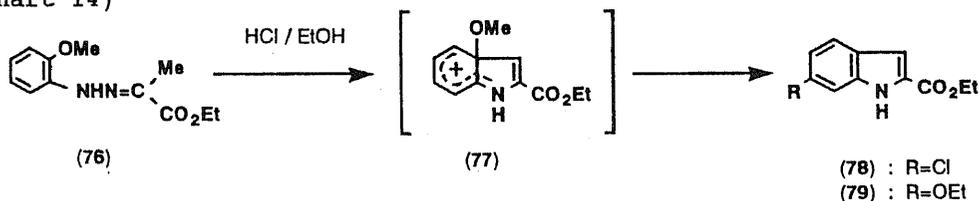
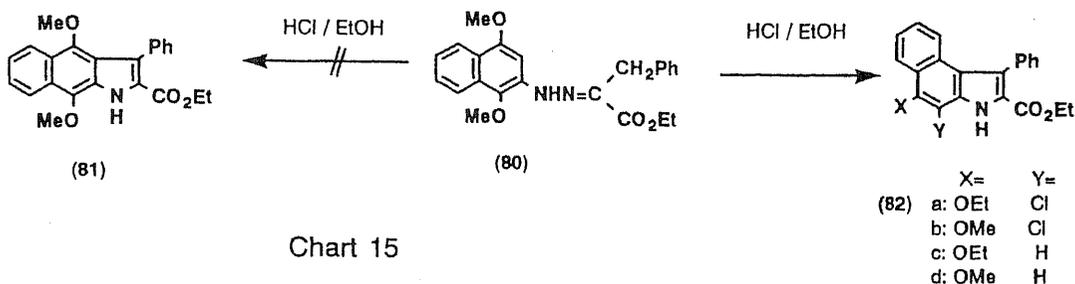


Chart 14

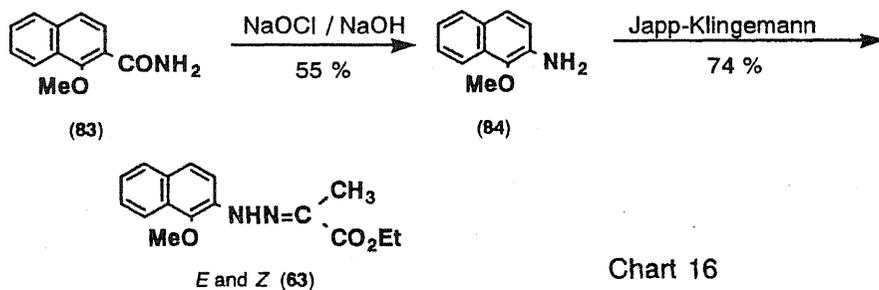
更にその後我々のグループは 1,4-dimethoxy-2-naphthylhydrazone (80) の

F. I. における生成物は benz[*f*]indole (81) ではなく methoxy 基側に閉環が進行した4種の benz[*e*]indole (82a-d) であることを報告した。<sup>18)</sup> この場合も methoxy 基は閉環の際の blocking group にならず、本来反応性の高い1位への異常閉環が優先している。(Chart 15)



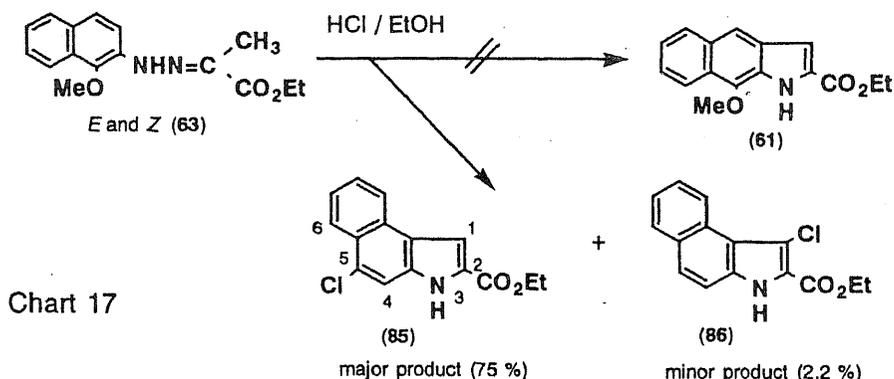
これらの事実から Goldsmith 等の報告<sup>11)</sup>を見直すと、彼らの得ている 9-methoxy-benz[*f*]indole (61) の構造が疑問となってくる。そこで彼らの行った反応の追試を行うことにした。

文献<sup>11)</sup>に従い、原料となる 1-methoxy-2-naphthylhydrazone (63) の合成を行った。1-Methoxy-2-naphthoamide (83) の Hofmann 転位反応で得られる 1-methoxy-2-naphthylamine (84) の Japp-Klingemann 反応により E 体と Z 体の 1-methoxy-2-naphthylhydrazone (63) を各々単離することができた。(Chart 16)



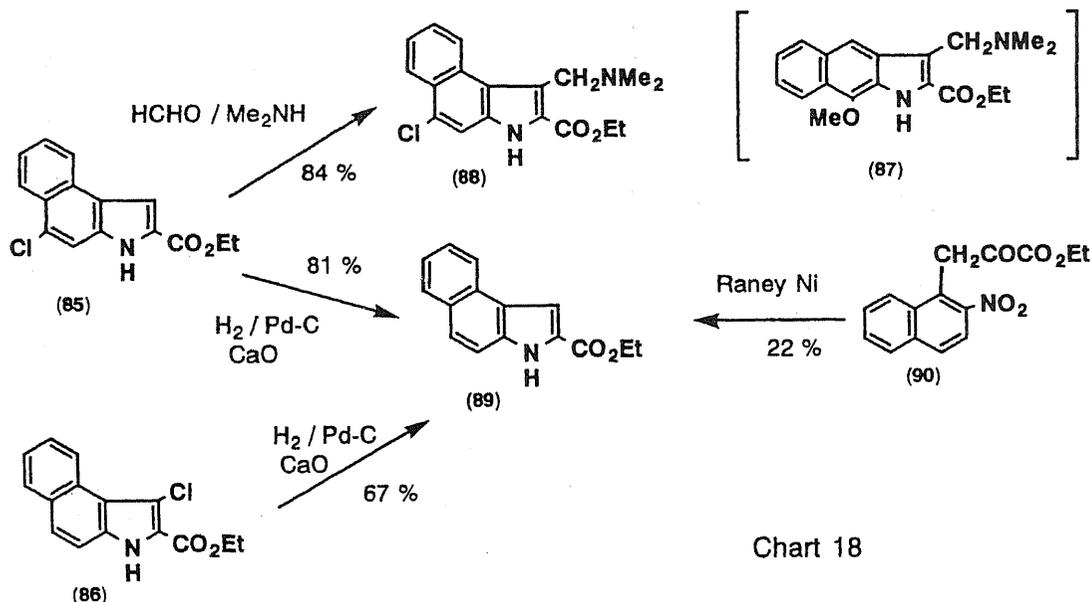
こうして得られた 1-methoxy-2-naphthylhydrazone (63) について Goldsmith 等と同じ HCl-EtOH によって F. I. を行ったところ、2種の indole 性化合物 (85), (86) を各々 75%, 2.2% で得た。(Chart 17)

主生成物 (85) の融点は mp 232-233 °C であり、この値は Goldsmith 等が報告している ethyl 9-methoxy-1*H*-benz[*f*]indole-2-carboxylate (61) の融点 (mp



229–230 °C) と一致する。しかしながらその元素分析値は分子式  $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{ClNO}_2$  に一致し、彼らの提出している構造式 (61) に相当する  $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_3$  の値は示さなかった。また質量分析 (MS) においても分子イオンピークが  $m/z$  269 ( $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_3$ ) ではなく、 $m/z$  273 ( $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{ClNO}_2$ ) に観測された。

Goldsmith 等は彼らの得ている化合物に対して Mannich 反応を行って dimethylaminomethyl 誘導体 (87) に導いている。そこで著者も得られた benzindole (85) について同様の反応を行い、彼ら (mp 188–190 °C) と同じ融点を示す化合物 (88) (mp 188–190 °C) を得た。(Chart 18)

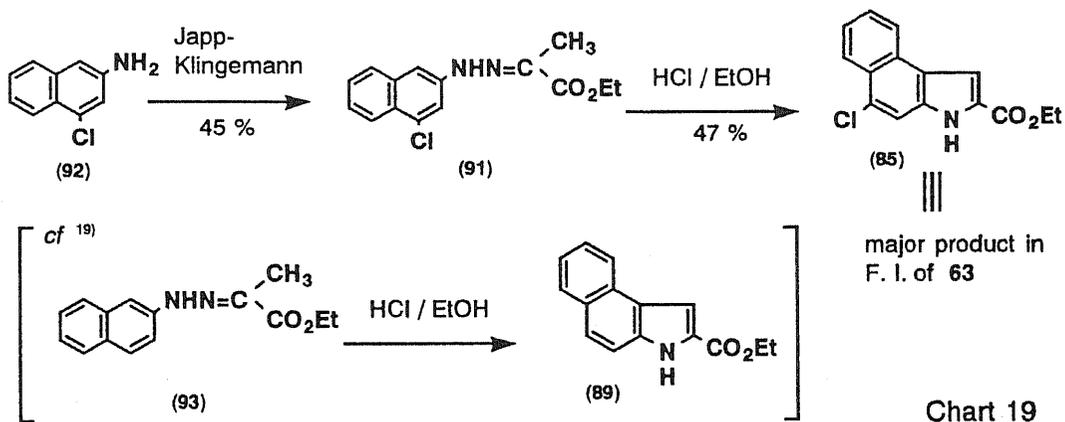


これらの実験事実は彼らの得ている化合物と著者の化合物が同一のものであることを示している。しかし著者の得た benzindole (85) の核磁気共鳴スペクトル (NMR) は

methoxy 基の存在を否定し、明らかに 9-methoxybenz[*f*]indole (61) ではないことを示した。

そこでまず主生成物の骨格を決定するために脱 chloro 化を行った。CaO 存在下 Pd-C にて接触還元を行うと ethyl 3*H*-indole-2-carboxylate (89) が得られた。この化合物は ethyl (2-nitro-1-naphthyl)pyruvate (90) の Reissert 反応によって得られる benz[*e*]indole (89) と一致し、主生成物の骨格は linear type の benz[*f*]indole ではなく、angular type の benz[*e*]indole であることが明らかとなった。(Chart 18)

次に chloro 基の位置であるが、石井、村上等<sup>16)</sup> は異常 F. I. において、indole の 6 位に求核置換反応が起こることを見いだしている。この事実に従えば、著者の得た benz[*e*]indole (85) の場合も相当する 5 位に置換されていると考えられる。これを化学的に証明するために別途合成を行うことにした。(Chart 19)



原料となる 4-chloro-2-naphthylhydrazone (91) は 4-chloro-2-naphthylamine (92) の Japp-Klingemann 反応により得た。この 2-naphthylhydrazone (91) を HCl-EtOH にて処理し、目的とする ethyl 5-chloro-3*H*-benz[*e*]-indole-2-carboxylate (85) を単一生成物として得た。この化合物は 1-methoxy-2-naphthylhydrazone (63) の F. I. の際に主生成物として得られた benzindole (85) に完全に一致した。尚、2-naphthylhydrazone (93) について naphthalene の  $\alpha$  位が空位の場合には F. I. 閉環が完全に  $\alpha$  位に起こることが 2-naphthylhydrazone (93) について報告されており、<sup>19)</sup> 反応性については確定されている。

以上の結果から Goldsmith 等が得ている benzindole は angular type の

ethyl 5-chloro-3*H*-benz[*e*]indole-2-carboxylate (**85**) であることが確実にな  
 ったが、この 5-chlorobenz[*e*]indole (**85**) の生成メカニズムは石井、村上が提出し  
 ている *ortho*-C<sub>6</sub> abnormal F. I.<sup>17)</sup> に基づき以下に示すように考えられる。(Chart  
 20) まず 1-methoxy-2-naphthylhydrazone (**63**) から異性化した ene-  
 hydrazine (**94**) が naphthalene の  $\alpha$  位である methoxy 基の ipso 位へ閉環し、中  
 間体 (**96**) が生成する。この中間体 (**96**) に対し反応系中の chloro anion が付加し、  
 その後 methoxy 基が脱離して 5-chlorobenz[*e*]indole (**85**) が生成するというもの  
 である。

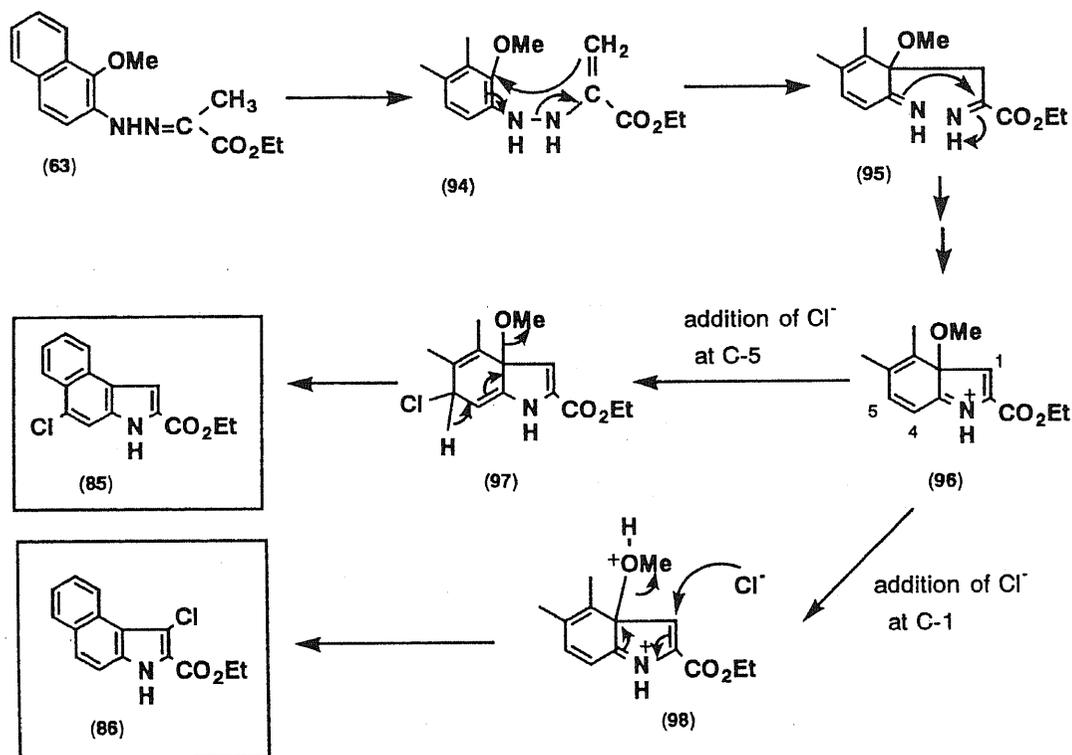
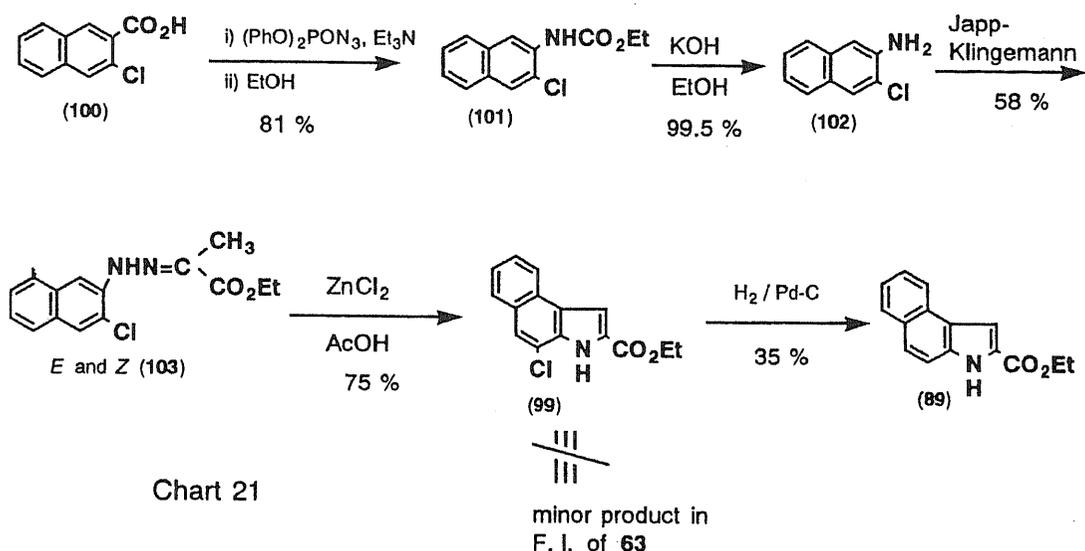


Chart 20

次にもう一方の benzindole (**86**) について構造決定を行った。まずその分子式は、  
 MS 及び元素分析より主生成物 (**85**) と同じ C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>ClNO<sub>2</sub> を与え、脱 chloro 化を行  
 うと主生成物 (**85**) の場合と同じ angular type の ethyl 3*H*-benz[*e*]indole-2-  
 carboxylate (**89**) が得られることより、この benzindole (**86**) は主生成物 (**85**)  
 の chloro 基の配置に関する異性体であることがわかった。(Chart 18)

石井、村上はいくつかの *o*-methoxy あるいは *o*-chloro-phenylhydrazone の  
 F. I. では、5-chloroindole が主生成物になる (*ortho*-C<sub>5</sub>-abnormal F. I.) こ

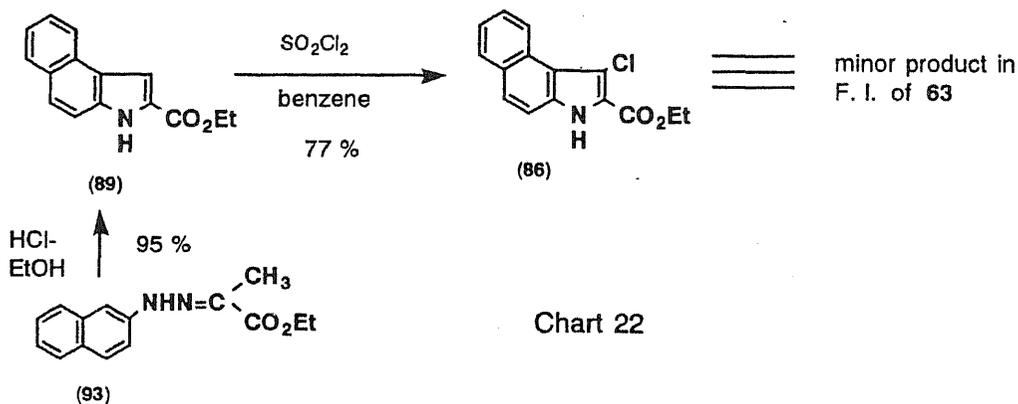
とを見い出している。<sup>17, 20)</sup> この知見に基づきその chloro 基の位置をまず indole では5位と vinylogous な位置である7位 (benz[e]indole では4位) と想定し、4-chlorobenz[e]indole (99) を推定した。この推定は、前述の 1,4-dimethoxy-2-naphthylhydrazone (80) の F. I. における生成物の中にも 4-chloro-benz[e]indole (82a, b) が見られることにより妥当なものと考え、別途合成により確認することにした。(Chart 21)



3-Chloro-2-naphthoic acid (100)<sup>21)</sup> から誘導される 3-chloro-2-naphthylamine (102) について Japp-Klingemann 反応を行い、合成した 3-chloro-2-naphthylhydrazone (103) を用いて  $ZnCl_2$ -AcOH による F. I. を行ったところ、単一の benzindole として 4-chlorobenzindole (99) を得た。この 4-chlorobenzindole (99) は脱 chloro 化すると ethyl 3H-benz[e]indole-2-carboxylate (89) に導けることにより、F. I. の閉環方向が naphthalene 環の1位であることを確認したが、この 4-chlorobenz[e]indole (99) は先の minor な benzindole (86) とは一致しなかった。

一方、石井、村上は o-methoxyphenylhydrazone (76) の F. I. における微量生成物として 3-chloroindole も得ている。<sup>17)</sup> そこで著者は minor な benzindole (86) の構造を上記 3-chloroindole に相当する ethyl 1-chloro-3H-benz[e]indole-2-carboxylate (86) と推定し、ethyl 3H-benz[e]indole-2-carboxylate (89)<sup>19)</sup> に対し sulfuryl chloride を用いて chloro 化して得た

1-chloro 体 (86) と比較した。(Chart 22) その結果両者は完全に一致し、構造を確認した。



このようにして1-methoxy-2-naphthylhydrazone (63) の F. I. において 1-chloro-3H-benz[e]indole (86) が生成することが明らかになったが、その生成メカニズムは Chart 20 に示すように中間体 (96) の第二のプロトン化によって生じた dication (98) に対して chloro anion が  $\text{S}_{\text{N}}1'$ -type の置換反応をすることにより生成したと考えれば説明できる。

以上のように 1-methoxy-2-naphthylhydrazone (63) の F. I. における生成物は methoxy 基側に閉環が起こり chloro 基が導入された angular type の 5-chloro (85)- 及び 1-chloro (86)-benz[e]indole のみであり、linear type の benz[f]indole はまったく得られないことが解った。

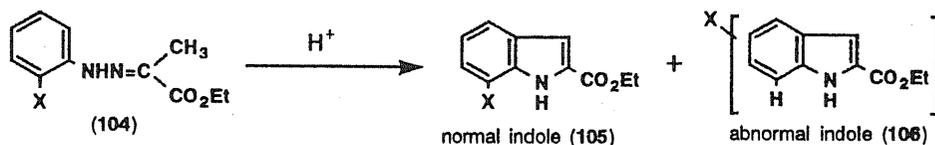
### 第三節 Naphthalene 誘導体からの Benz[f]indole 骨格合成 ルートの開発の試み

前節で述べたように eupolauramine (5) 合成のための基本骨格となる ethyl 9-methoxy-1*H*-benz[f]indole-2-carboxylate (61) は 1-methoxy-2-naphthylhydrazine (63) の F. I. では合成できないことがわかったが、この異常反応は naphthalene の活性部位が1位であることに加え、1位に存在する電子供与性の methoxy 基によるものと考えられる。そこで blocking group として他の置換基を導入して閉環方向を制御することにより benz[f]indole 骨格の構築が可能かどうかを試みることにした。さらに最近新しい indole の合成法として Hemetsberger 法<sup>22)</sup> が報告されているので、これも併せて試みることにした。

#### 第一項 Fischer Indolization

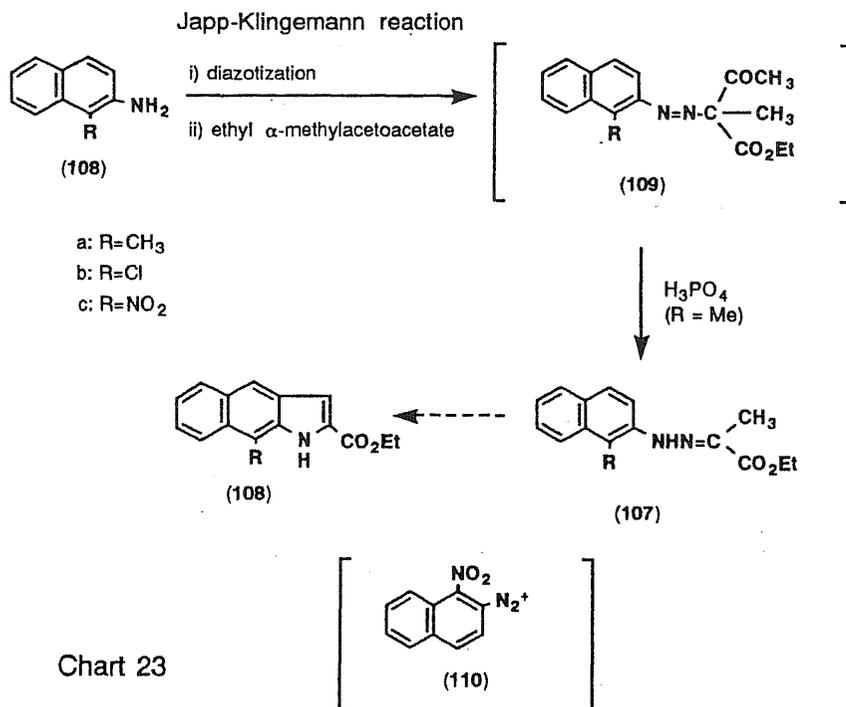
Ortho 位に種々の置換基を持つ phenylhydrazone (104) の F. I. においてその置換基がより電子吸引性が強いほど異常閉環が起こりにくい傾向にある。(Fig. 1)

Fig. 1



No.	X=	H <sup>+</sup>	Yield of Products (%)		Ratio (105 / 106)	Lit.
			normal (105)	abnormal (106)		
1	OCH <sub>3</sub>	HCl / EtOH	4.2	45.0	0.093	17)
2	NHCOCH <sub>3</sub>	HCl / EtOH	22.8	26.7	0.854	23)
3	CH <sub>3</sub>	HCl / EtOH	35.7	10.1	3.53	23)
4	OTs	PPA	36.9	9.9	3.73	24)
5	Cl	ZnCl <sub>2</sub> / AcOH	63.9	14.7	4.35	20)
6	NO <sub>2</sub>	PPA	78.3	0	100 >	23)
7	CF <sub>3</sub>	ZnCl <sub>2</sub> / AcOH	25.2	0	100 >	23)

そこで置換基として methoxy 基より電子供与性が低い methyl 基、電子吸引基である chloro, nitro 基などを 1 位へ導入した 2-naphthylhydrazone (107) を合成しこれらについて F. I. を行うことにした。(Chart 23)

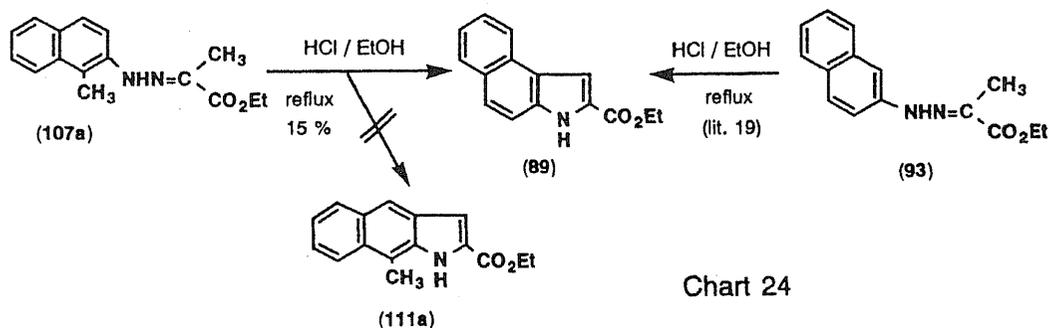


原料の 2-naphthylhydrazone (107) の合成であるが、相当する 2-naphthylamine (108) の Japp-Klingemann 反応によって合成することにした。まず 2-naphthylamine (108) を HCl / NaNO<sub>2</sub> でジアゾ化後、アルカリ性を保ちながら ethyl  $\alpha$ -methylacetoacetate のアルカリ溶液を加え、カップリング反応を行い 2-naphthylhydrazone (107) とした。これらの内 methyl 基の場合にはカップリング後、中間体の hydrazo 体 (109) に対しリン酸によって脱 acetyl 化を行い 2-naphthylhydrazone (107) とした。いずれの場合も 2-naphthylhydrazone (107) は E, Z 体の混合物として生成したため、各々カラムクロマトグラフィーにて分離した。

三種の 2-naphthylhydrazone のうち 1-methyl-(107a), 1-chloro-(107b) 2-naphthylhydrazone は容易に合成できたが、1-nitro-2-naphthylamine (108c) から得られたのは 1-nitro-2-naphthylhydrazone (107c) ではなく元素分析、赤外吸収スペクトル (IR), NMR, MS より 1-chloro-2-naphthylhydrazone

(107b) であることがわかった。文献上 Bunnett 等<sup>25)</sup> によって ortho あるいは para 位に nitro 基を持つ芳香族 amine 類のジアゾ化の際に、nitro 基の halogen による求核置換反応が起きると報告されている。この異常生成物の 1-chloro 体 (107b) は、中間体の 1-nitro-2-naphthyldiazonium salt (110) の nitro 基が反応系中の chloro ion で置換されたものと推定される。そこでジアゾ化の際に用いる酸を求核性の少ない *p*-toluenesulfonic acid (TsOH) に変えて Japp-Klingemann 反応を行ったところ、低収率ながら目的とする 1-nitro-2-naphthylhydrazone (107c) を得ることが出来た。

以上合成した 2-naphthylhydrazone (107) のうち、まず 1-methyl-2-naphthylhydrazone (107a) について HCl/EtOH で F. I. を行ったところ、低収率 (15%) ながら単一の benzindole 誘導体 (89) が得られた。(Chart 24) この化合物は元素分析及び MS より分子式 C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub> を持ち、NMR より methyl 基が存在しないことより ethyl 3*H*-benz[e]indole-2-carboxylate (89)<sup>19)</sup> と推定され、標準品と比較することにより構造決定した。この結果より methyl 基程度の電子供与性置換基でも閉環が置換基の存在する 1 位へ起こることがわかった。



次に 1-chloro-2-naphthylhydrazone (107b) について HCl/EtOH で反応を行った。(Chart 25) この 1-chloro 体 (107b) は反応性が低く常圧では反応が進行しなかったため、封管中 110 °C で反応を行ったところ、単一の benzindole 誘導体 (85) が収率 25% で得られた。この benzindole (85) は元素分析及び MS より分子式は目的とする 9-chlorobenz[*f*]indole (111b) に一致したものの、他のスペクトルデータより目的の 9-chlorobenz[*f*]indole (111b) ではなく、1-methoxy-2-naphthylhydrazone (63) の F. I. の際に主生成物として得られた ethyl 5-chloro-3*H*-benz[*e*]indole (85) であることがわかり、1-chloro-2-naphthylhydrazone (107b) の場合もやはり 1 位へ閉環することがわかった。

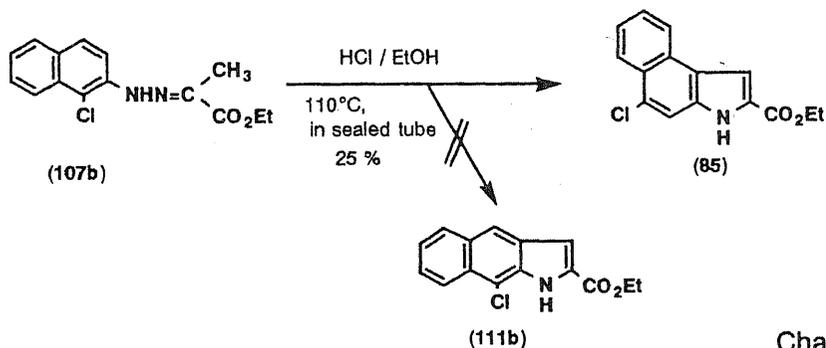


Chart 25

第三番目に 1-nitro-2-naphthylhydrazone (107c) について検討することにした。(Chart 26) この 2-naphthylhydrazone (107c) も反応性が低いため封管中 105 °C で反応を行った。TLC 上多くのスポットが観察されたが、反応混合物を処理したところ 4 つの化合物を得ることができた。これらのうち主なものは原料 (107c) (22 %) であり、微量成分 (5.4 %) として原料 (107c) の nitro 基が chloro 基に置換された 1-chloro-2-naphthylhydrazone (107b) の生成もまた確認した。

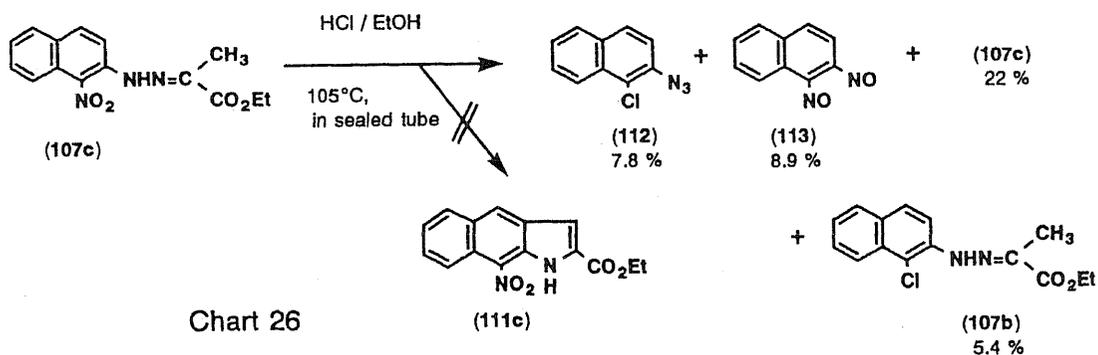


Chart 26

残りの 2 つの化合物は非 indole 性化合物であり、そのひとつ (112) は 7.8 % の収率で得られ、元素分析及び MS より分子式  $C_{10}H_6ClN_3$  を持ち、NMR より 6 H 分の芳香族プロトン、IR より azido 基の吸収 ( $2115\text{ cm}^{-1}$ ) が観測されることより chloro-azido-naphthalene と推定した。その置換基の位置であるが、この系では nitro 基は chloro 基に置換され易いこと、<sup>25)</sup> また azido 基の方は窒素官能基である 1-nitro-2-naphthylhydrazone (107c) の hydrazone 基に由来したものと考え、chloro 基及び azido 基はそれぞれ 1 位及び 2 位にあるものと推定した。

収率 8.9 % で得られるもうひとつの物質は元素分析及び MS より分子式  $C_{10}H_6N_2O_2$

を持つ。NMR において azido 体 (112) と同様に 6 H 分の芳香族プロトンが観測されるものの、IR では特徴的な吸収はなかった。これらのスペクトルデータよりこの化合物の構造を 1,2-dinitroso-naphthalene (113) と推定したが、現在までのところこれら 2 つの化合物 [(112), (113)] についての生成メカニズムは不明である。

以上のように、1 位置換 2-naphthylhydrazone (107) の F. I. では linear type の benz[*f*]indole 骨格を合成することはできないことがわかった。この理由はこれらの 2-naphthylhydrazone (107) は閉環の際に空いている 3 位ではなく、置換基のある無しに拘らず 1 位へと反応が進行するためと考えられる。それを Robinson のメカニズム<sup>26)</sup> で説明すると、3 位に閉環して benz[*f*]indole 骨格を与える中間体 (115) は、その芳香族性が破壊され不安定であるのに反して、1 位に閉環して benz[*e*]indole 骨格を与える中間体 (117) は benzene 環上の芳香族性は保持されており、この 2 つのルートの活性化エネルギーの差が置換基の有無にかかわらず angular type の benz[*e*]indole の優先的な生成をもたらしていると考えられる。(Chart 27)

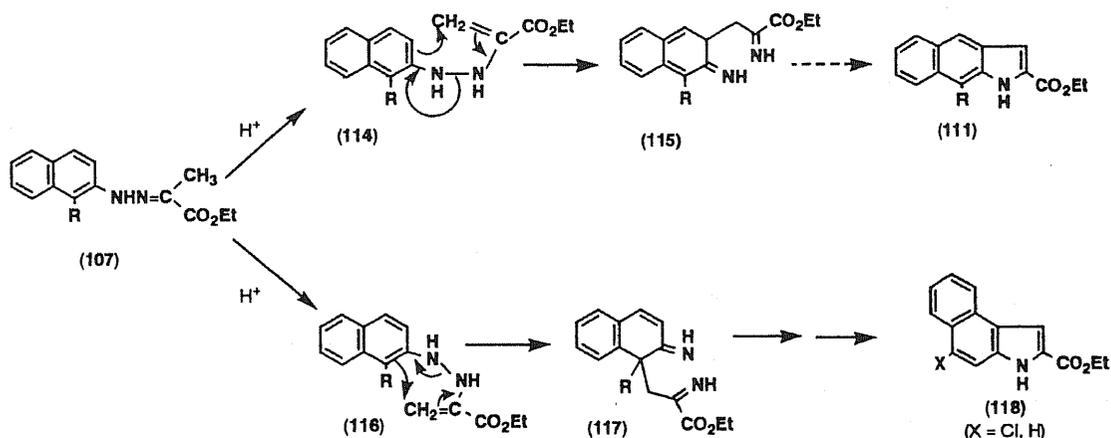


Chart 27

このように 1 位置換 2-naphthylhydrazone (107) の挙動を観察すると、必ず naphthalene 骨格の  $\alpha$  位に閉環し、 $\beta$  位には閉環していない。さらに  $\alpha$  位に存在する置換基は脱離し、他の位置に chloro 基等の置換が起こり、angular type の benz[*e*]indole を与えた。そこで著者は 2 位置換 1-naphthylhydrazone の F. I. にも興味を持ち 2 位 ( $\beta$  位) への閉環が進行するか検討することにした。用いる 1-naphthylhydrazone は 2-methoxy 体 (119) とし、Chart 28 に示すように合成

した。2-Methoxy-1-naphthoic acid (120) を出発原料とし、Curtius 転位反応、加水分解により 2-methoxy-1-naphthylamine (122) に導き、Japp-Klingemann 反応により 2-methoxy-1-naphthylhydrazone (119) を得た。この際に副生成物として methoxy 基が溶媒の ethanol と交換した 2-ethoxy-1-naphthylhydrazone (123) が少量得られた。

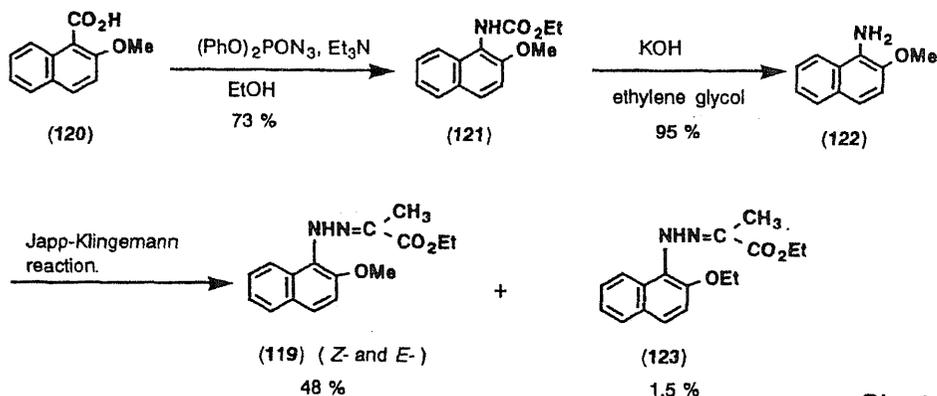


Chart 28

こうして得られた 2-methoxy-1-naphthylhydrazone (119) について HCl/EtOH を用いて F. I. を行ったところ、室温で反応が進行し、benzindole 誘導体 (124) が単一生成物として 44% で得られた。この benzindole は元素分析及び MS より分子式は分子中に chloro 原子が存在する  $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{ClNO}_2$  を示し、NMR において methoxy 基のシグナルが消失し、chlorobenz[g]indole であることが示唆された。その骨格は Pd-C による接触還元にて得られる化合物が、1-naphthylhydrazone (125) から導かれる ethyl 1H-benz[g]indole-2-carboxylate (126)<sup>27)</sup> と一致することにより確認した。(Chart 29)

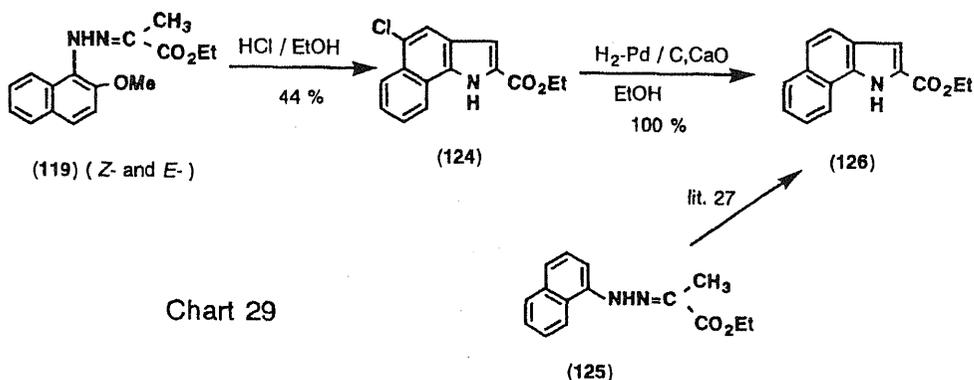


Chart 29

Chloro 基の置換位置に関しては、Chart 30 に示すメカニズムの考察から 5-chlorobenz[g]indole (124) を推定した。つまり可能性のある 2 種の反応中間体 **e** と **f** を比較すると、**e** は芳香族性を維持しているのに反し、**f** では失われており、**e** の方が熱力学的に安定と考えられる。その結果、4-chloro 体 (127) ではなく 5-chloro 体 (124) が優先的に生成したと考えた。

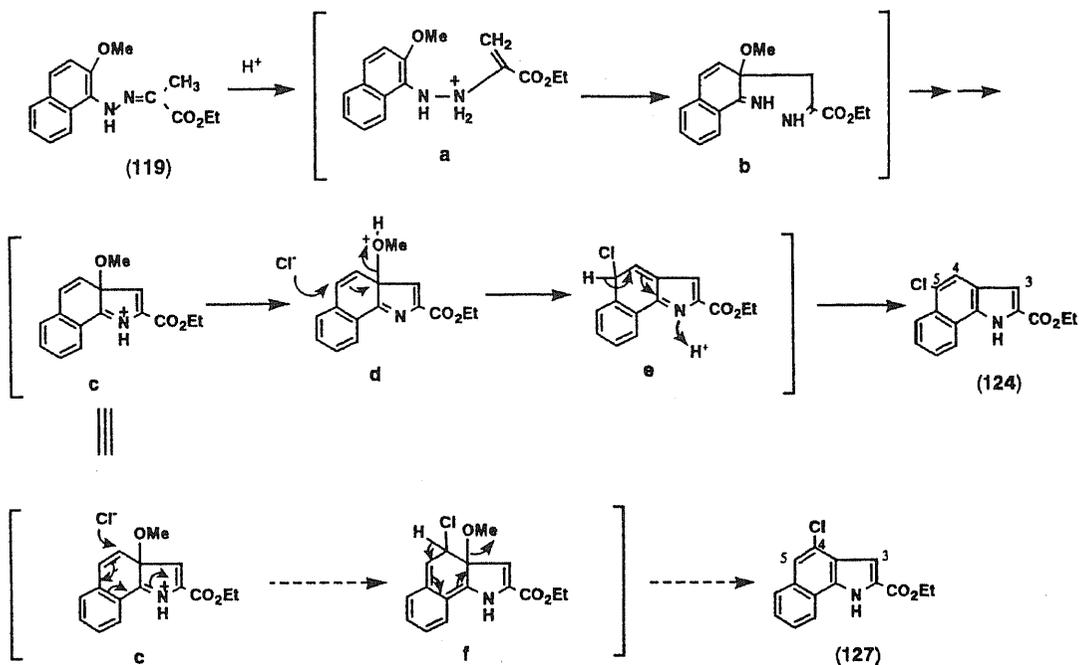


Chart 30

この推定は 5-chloro 体 (124) を Chart 31 に示す方法にて別途合成することにより、正しいことを証明した。

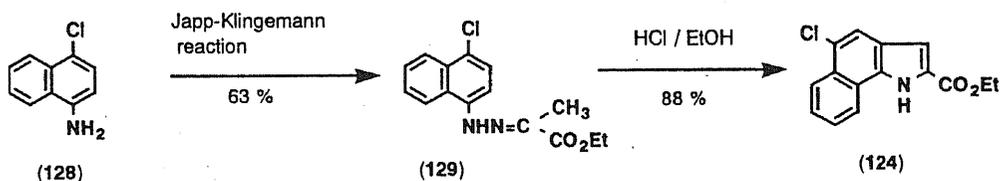


Chart 31

このようにして 2-naphthylhydrazone 類 (107) の F. I. では  $\beta$  位 (3 位) への閉環は全く起こらないが、1-naphthylhydrazone 類 (119) の F. I. ではたとえ置換基が存在していても  $\beta$  位 (2 位) へ閉環することが明らかとなった。

## 第二項 Hemetsberger Reaction

1970年 Hemetsberger 等は azidocinnamates (130) の熱分解によって indole-2-carboxylates (132) が定量的に得られることを見いだした。<sup>22)</sup> 彼らは ortho 置換の azidocinnamates (130) でも異常な閉環反応は起こらず、相当する 4-置換 indole (132) のみが得られると報告しており、F. I. とは異なる挙動が見られる。(Chart 32)

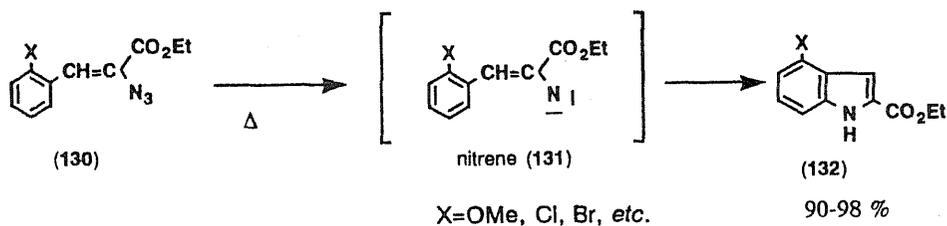


Chart 32

著者はこの反応を benz[f]indole 骨格の構築に応用することにした。つまり  $\alpha$  位に置換基を持つ 2-naphthylazidoacrylate (133) の熱分解を行えば、その置換基が閉環の際の blocking group となり benz[f]indole 骨格 (134) を合成できると予想した。(Chart 33)

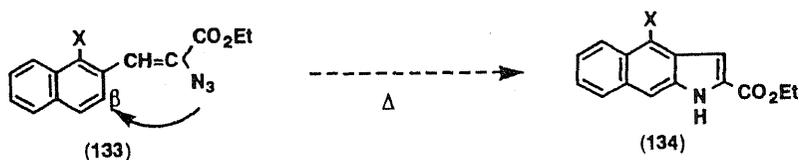


Chart 33

原料となる methoxy 置換及び chloro 置換の 2種の 2-naphthylazidoacrylate (133) は相当する 1 位置換 naphthalene-2-carboxaldehyde (135) から合成した。この縮合反応では時によって中間体の azido alcohol (136) (このタイプの化合物は中

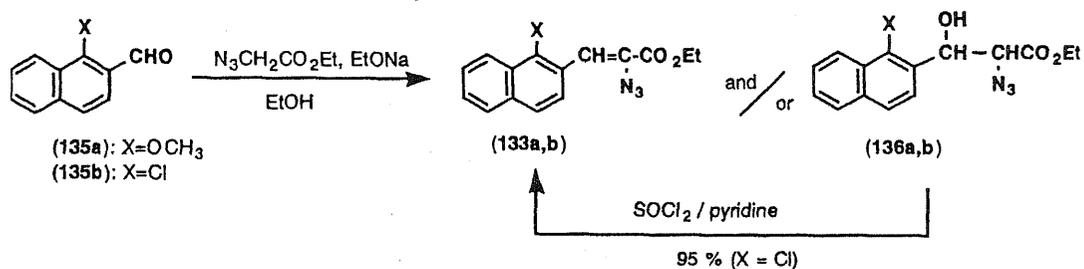


Chart 34

間体として当然考えられるものであるが実際に単離された報告はこれまでなかった)が単離されたが、この alcohol 体 (136) は pyridine 中 thionyl chloride で処理することにより収率良く 133 に変換できた。(Chart 34)

まず 1-methoxy-2-naphthylazidoacrylate (133a) の熱分解を行った。初めに xylene 中で還流を行ったところ単一の生成物が定量的に得られたが、これは目的の benz[f]indole (134a) ではなく中間体である azirine 誘導体 (137a) であった。この化合物は不安定な油状物であり、MS で  $m/z$  269 に分子イオンピークが観測され、NMR では azirine 環のプロトンが 3.84 ppm に観測されたことにより構造決定した。なおこのタイプの化合物は azidocinnamate (130) の比較的低温(例えば heptane 中)での熱分解を行った場合にのみ得られると報告されている<sup>22)</sup>のものである。(Chart 35)

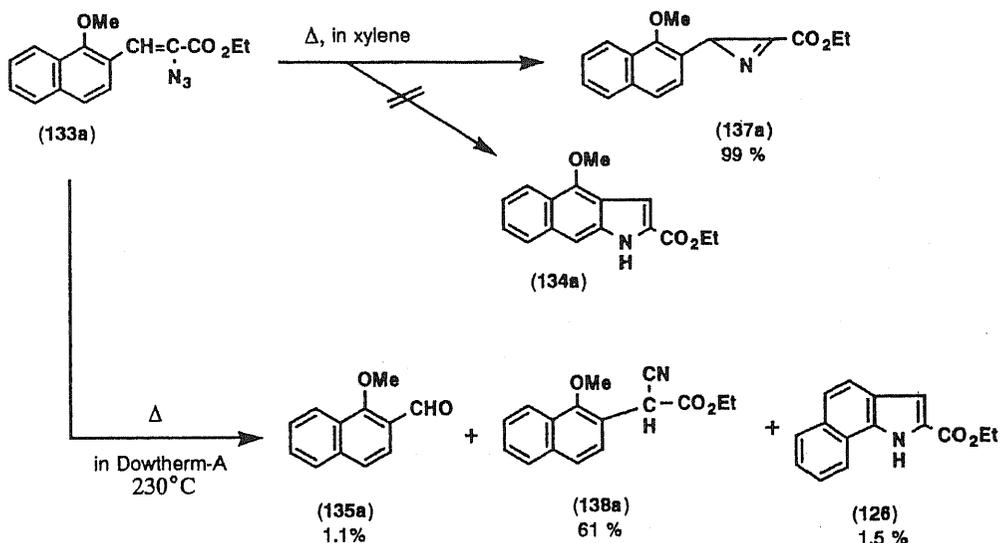


Chart 35

次に、より高温の条件にするために Dowtherm A (diphenyl:diphenyl ether = 26.5:73.5)<sup>28)</sup> 中の熱分解 (230 °C) を行った。その結果 3 種の化合物が得られたが、そのうちひとつは azidoacrylate (133) の合成の際に用いた原料である 1-methoxy-naphthalene-2-carboxaldehyde (135a) (1.1 %) であった。残りの 2 つのうち微量成分 (1.5 %) の方は Ehrlich 試薬陽性であり、indole 性化合物であることが示唆された。しかしながら NMR において methoxy 基のシグナルが観測されないことより、置換基側に閉環した benz[g]indole (126) と推定されたため、標準品と比較し構造決定した。

第三の化合物は最も高収率 (61 %) で得られ、高分解能 MS より目的の 4-methoxybenz[*f*]indole (134a) に相当する分子式 C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub> を示した。しかし IR において 2250 cm<sup>-1</sup> に nitrile 基に由来する吸収が観測されたことにより、cyano-acetate (138a) と決定した。このようなタイプの反応は、両 ortho 位が置換され indole への閉環が妨げられている azidocinnamate (139) の熱分解において転位反応を経由して進行することが知られている。<sup>29)</sup> (Chart 36)

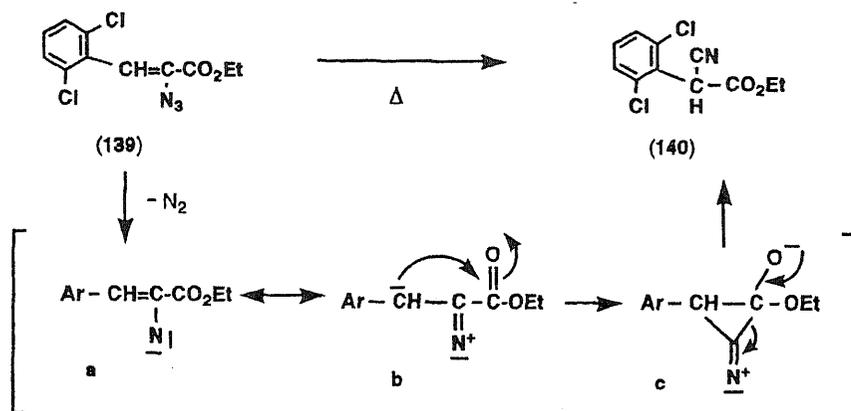
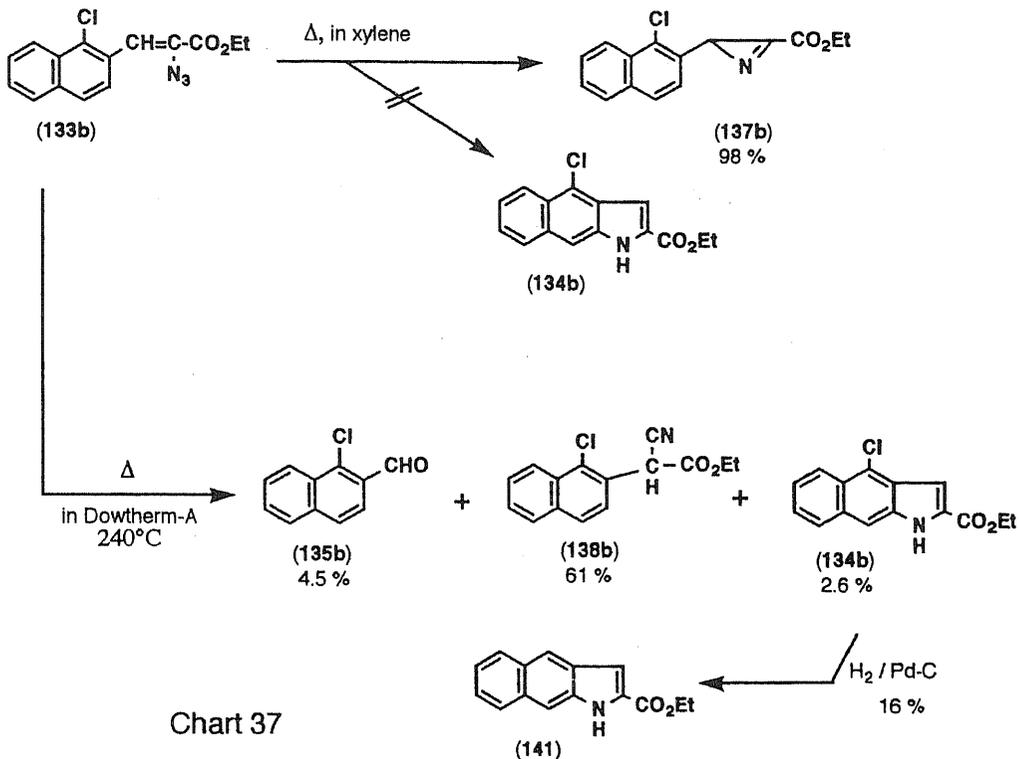
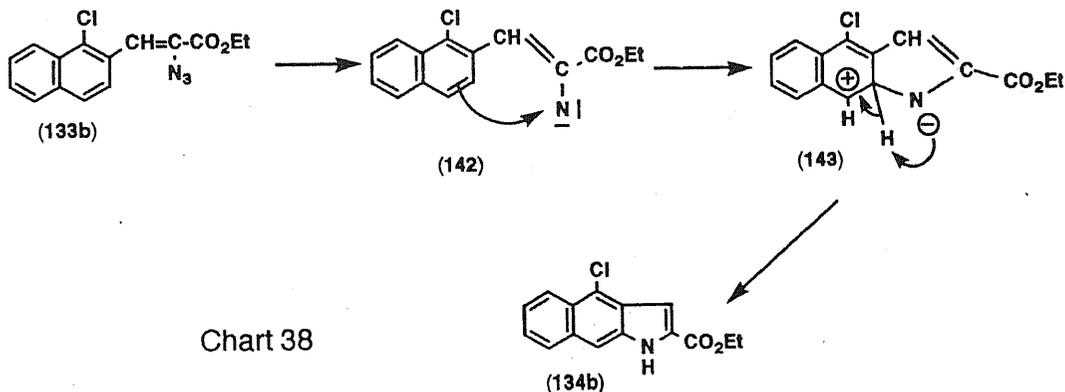


Chart 36

次に 1-chloro-2-naphthylazidoacrylate (133b) について熱分解を行った。低温条件である xylene 中の還流によってやはり単一の化合物を定量的に得たが、この場合も benz[*f*]indole (134b) ではなく azirine (137b) であることがわかった。(Chart 37) 高温条件である Dowtherm A 中での熱分解 (240 °C) では、得られる 3つの化合物のうち 2つは methoxy 体 (133a) の場合と同様に aldehyde 体 (135b) (4.5 %) と cyanoacetate (138b) (61 %) であることを確認した。少量 (2.6 %) 得られた第三の化合物は、元素分析及び MS より分子式 C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>ClNO<sub>2</sub> を持つことがわかり、さらに NMR において δ 7.49 (1H, m) 及び δ 7.87 (1H, s) に benz[*f*]indole 骨格に由来する芳香族プロトンのシグナルが観測されたことにより、目的の 4-chlorobenz[*f*]indole (134b) であると推定した。この化合物が benz[*f*]indole 骨格を持つことは、Pd-C による接触還元で脱 chloro 化を行ったところ ethyl 1*H*-benz[*f*]indole-2-carboxylate (141) (第三章第五節参照) が得られることより決定した。(Chart 37)



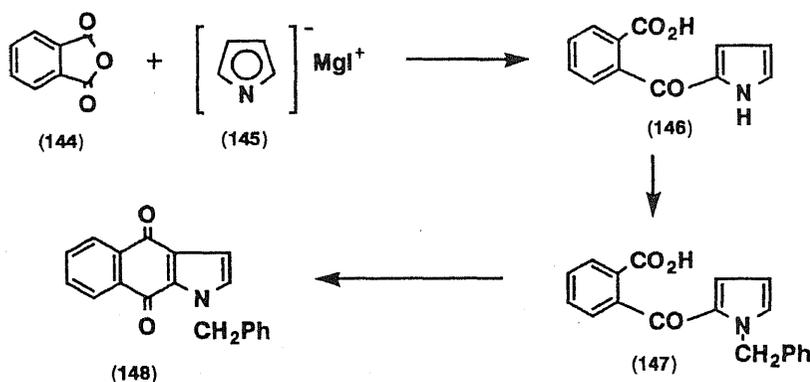
以上まとめると、benz[f]indole 骨格の合成は 2-naphthylhydrazone 類 (107) の F. I. では達成できなかったが、1-chloro-2-naphthylazidoacrylate (133b) を用いた Hemetsberger 法によって少量ながら合成できた。これは反応メカニズムの違いによると考えられ、Hemetsberger 反応では Chart 38 に示すように nitrene (142) の発生により親電子的な置換反応が起こるので、 $\beta$  位 (3 位) に閉環できるものと考えられる。このように初めて閉環反応により benz[f]indole 骨格の合成に成功したが、非常に収率が低く実用的な benz[f]indole 骨格の合成法とはならず、もっと効率のよい合成法の開発が必要となった。



#### 第四節 Benz[f]indole 骨格の新しい合成法の開発 — Pyrrole 誘導体からの合成

第二、第三節で benz[f]indole 骨格を type I (この分類法は第一節参照) の方法で合成しようとしたが、成功しなかった。そこで全く発想のことなる type II の方法を検討することにした。

第一節で述べたように最後に B 環を形成する type II の報告例は 2 例しかないが、そのひとつである phthalic anhydride (144) と pyrrole 誘導体 (145) から benz[f]indole 骨格 (148) を構築する Suvorov 等<sup>13)</sup> の報告に着目した。(Chart 39) この合成ルートは十分に検討がなされていないが、benz[f]indole の収率がたとえ低いとしても 4 位、及び 9 位への官能基導入が容易と推定されるので、この方法を参考に ethyl 9-methoxy-1*H*-benz[f]indole-2-carboxylate (61) を合成することにした。



原料として ethyl 1*H*-pyrrole-2-carboxylate (149) を用いることにした。この pyrrole 誘導体 (149) の acyl 化に関しては、無置換の場合には acyl 基は 2 位 ( $\alpha$  位) に導入されるのに反し、Anderson 等<sup>30)</sup> は 2 位に電子吸引基 (CO<sub>2</sub>Me, COCCl<sub>3</sub>, CN 等) が存在すると反応部位は 4 位 ( $\beta$  位) になることを見いだしている。また我々のグループでも同様な観察を認め、pyrrole (149) に対し種々の条件にて Friedel-Crafts acylation を行ったところ、aluminum chloride を用いると優先的に 4 位が acyl 化されることを見いだした。<sup>31)</sup>

そこで我々のグループの条件に準拠し、この pyrrole (149) に対して phthalic anhydride (144) を用いて Friedel-Crafts 反応を行ったところ、単一の keto acid (150) が得られた。このものは NMR において  $\delta$  6.91 及び  $\delta$  7.29 ppm に

各々 1 H 分の multiplet が観測され、我々のグループで見いだしている 4-acyl 体の pyrrole 環上の 3 位及び 5 位のプロトンの挙動によく合致した。(なお、5-acyl 体での 3 位及び 4 位のプロトンは等価となり、 $\delta$  6.8 ppm 程度に観測されると記載されている。<sup>31)</sup>) 従ってこの keto acid (150) は 4-acyl 体であると推定できるが、この構造の決定は最終生成物の NMR の検討によって行うことにした。

次いで keto acid (150) の ketone 部分のみを選択的に還元するために  $\text{Et}_3\text{SiH}$  /  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$  を用いたところ、carboxyl 基も ester 基も還元されることなく methylene acid (151) が得られた。この methylene acid (151) を

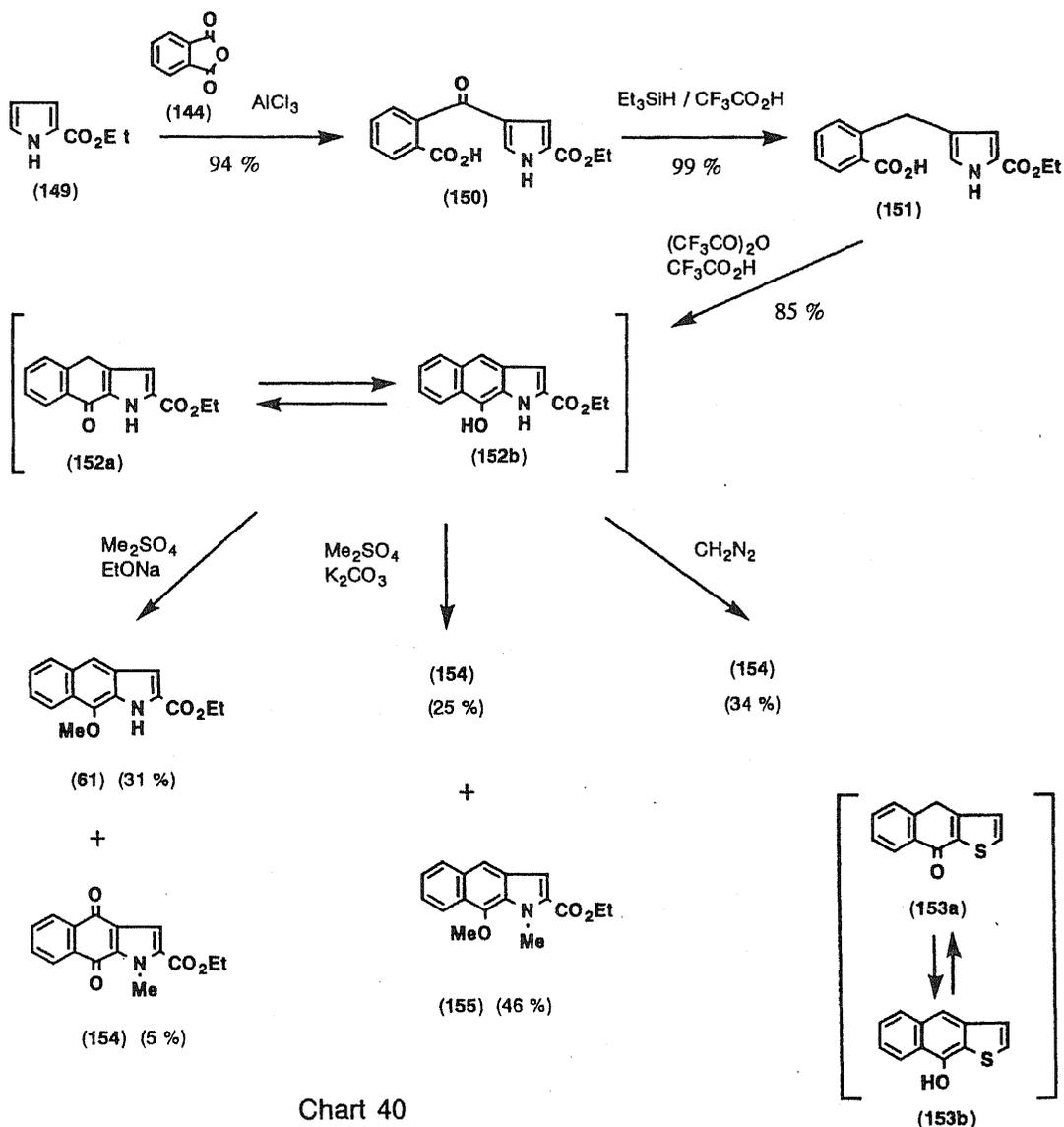


Chart 40

(CF<sub>3</sub>CO)<sub>2</sub>O / CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H で処理すると閉環体 (152) が得られた。この際の閉環部位は 3 位及び 5 位の 2 つの可能性があるが、本来 pyrrole 環では α 位の方が β 位より反応性が高いことと、2 位の ester 基のために親電子置換での反応性は 5 位の方が高いと考えられることより閉環部位は 5 位と推定されるが、この閉環方向の詳細については後述する。

この閉環体 (152) では keto-enol 互変異性が見られ、NMR の測定溶媒によって存在比が異なることがわかった。つまり CDCl<sub>3</sub> 中では δ 4.19 に 2 H 分の singlet、及び δ 4.30 に 2 H 分の quartet が観測され、各々 4 位の benzyl プロトン、及び ethyl ester の methylene プロトンに帰属されるシグナルが観測され、keto 体 (152a) の存在が示された。一方 DMSO-d<sub>6</sub> 中では δ 4.22 に singlet 及び 4.33, 4.41 に 2 つの quartet が各々 2.6:2.6:1 の積分比で観測された。存在比の大きい前者 2 つは各々 keto 体 (152a) の 4 位の benzyl プロトン及び ethyl ester の methylene プロトンに帰属でき、比の小さい quartet は enol 体 (152b) の ethyl ester の methylene プロトンに帰属できる。従ってこの NMR から閉環体 (152) は、DMSO-d<sub>6</sub> 中では両者の混合物として存在し、それらの存在比は keto 体 : enol 体 = 2.6:1 であることが判明した。またこの閉環体 (152) の <sup>13</sup>C-NMR を DMSO-d<sub>6</sub> 中で測定するとこの化合物から予想される炭素数 (C<sub>15</sub>) の 2 倍である 30 本のシグナルが観測されたので、このものが keto-enol の混合物であることがより確実となった。興味あることに DMSO-d<sub>6</sub> に重水を添加して閉環体 (152) の NMR を測定すると、δ 4.22 の singlet は消失し、δ 4.33 と δ 4.41 の 2 つの quartet の積分比は逆転し、2.6:1 から 1:3.8 へと変化した。δ 4.22 の singlet が消失したのは keto 体 (152a) と enol 体 (152b) 間の互変異性により重水素が 4 位の methylene プロトンと置換したものと説明できる。つまり閉環体 (152) は重水を含む DMSO-d<sub>6</sub> 中では enol 体 (152b) が keto 体 (152a) の 3.8 倍多く存在していることがわかった。既にこの閉環体 (152) と類似の構造を持つ naphthothiophene 誘導体 (153) が知られており、この 153 にも keto-enol 互変異性の関係が見られ、著者の知見と同様に溶媒により keto 体と enol 体の存在比が異なると述べられている。<sup>32)</sup>

以上の NMR の挙動から閉環体 (152) は容易に互変異性をし極性溶媒中では enol 体の存在比が高くなることがわかったので、選択的な O-methyl 化を行うために EtOH 中 EtONa-Me<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> を用いて methyl 化を行った。その結果 2 種の benzindole [(61) と (154)] が各々 31 %, 5 % で得られた。前者は元素分析及び MS より分子式 C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub> を示し、NMR にて δ 4.13 に 3 H 分の singlet, δ 8.84 に 1 H

分の broad singlet 及び 6 H 分の芳香族プロトンが観測されたので、目的の O-methyl 化が進行した ethyl 9-methoxy-1H-benz[f]indole-2-carboxylate (61) であると推定されたが、より詳細な構造の検討については後述する。

後者の化合物 (154) は元素分析及び MS より分子式  $C_{16}H_{13}NO_4$  を示し、NMR より  $\delta$  4.43 ppm に 3 H 分の singlet 及び芳香族プロトンが 5 H 分観測された。また UV より  $\lambda_{max}$  268, 327, 365 nm に吸収があること、及び IR において 1665 と 1655  $cm^{-1}$  に carbonyl 基の吸収があることより、N-methylquinone 体 (154) であると決定した。

Methyl 化の条件として他に DMF 中  $Me_2SO_4-K_2CO_3$  を用いた場合は、目的の 9-methoxybenz[f]indole (61) は得られず、さらに窒素も methyl 化された N, O-dimethylbenz[f]indole (155) (46 %) と先に得られた N-methylquinone 体 (154) (25 %) が得られた。N, O-Dimethyl 体 (155) の構造は NMR にて  $\delta$  4.02 及び 4.40 に各々 3 H 分の singlet が観測されたこと、及び高分解能 MS にて決定した。また diazomethane を用いた場合も目的の 9-methoxybenz[f]indole は得られず N-methylquinone 体 (154) のみが 34 % の収率で得られた。

以上 3 種の methyl 化を行ったが、いずれの場合も quinone 体 (154) の生成がみられ、これは空気酸化によるものと考えられる。また、用いる試薬の種類、溶媒によって生成物が異なることがわかり、O-methyl 化だけではなく N-methyl 化も容易に進行することもわかった。

以上のことから先に得られた 9-methoxybenz[f]indole (61) の methyl 化の部位についても窒素上の可能性を否定できない。そこで、9-methoxybenz[f]indole (61) の構造を確認するため、窒素を benzyl 基で保護した N-benzyl 体 (156) を経由する合成を行うことにした。(Chart 41)

まず NH-methylene acid (151) を NaH-benzyl chloride で処理したところ N-benzylmethylene acid (157) 及びその benzyl ester (158) が得られたが、後者は接触還元によって選択的に O-脱 benzyl 化を行い、容易に N-benzyl-methylene acid (157) に導くことができた。この N-benzylmethylene acid (157) を NH-methylene acid (151) の場合と同様の条件で閉環させたところやはり収率よく N-benzyl 閉環体 (156) が得られた。この化合物も keto-enol 互変異性があり、NMR により  $CDCl_3$  中では keto 体 (156a) のみで存在し、 $DMSO-d_6$  中では keto 体 (156a) と enol 体 (156b) の等量混合物で存在していることが確認されたが、

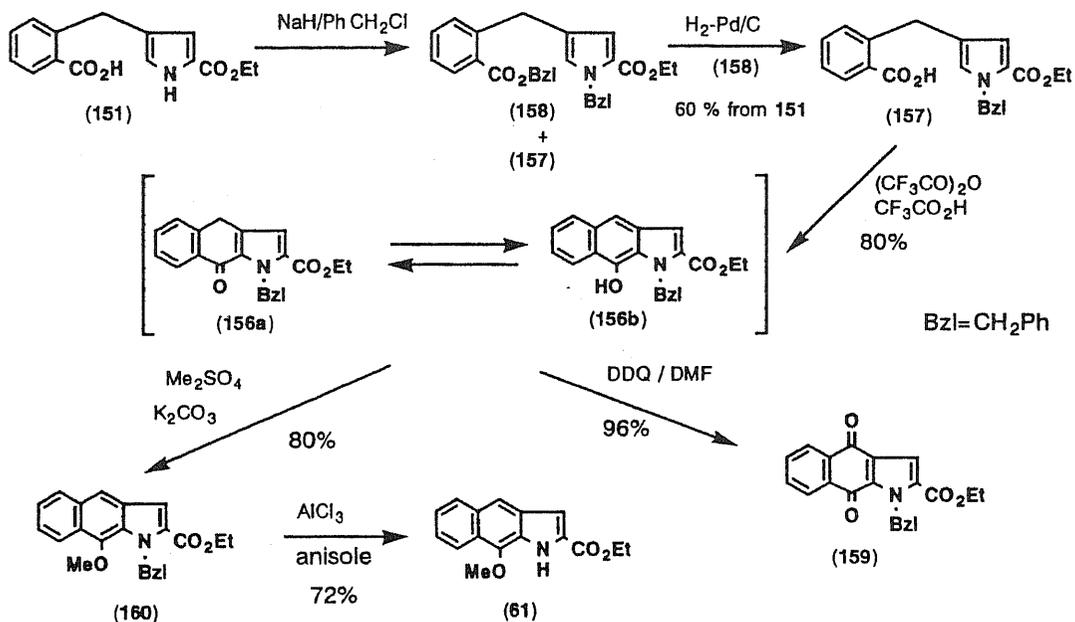


Chart 41

DMSO-*d*<sub>6</sub> 中で測定している際に時間の経過に伴って不純物の生成が観察された。そこで N-benzyl 閉環体 (156) を DMSO 中室温で 22 時間攪拌したところ黄色の結晶が 25 % の収率で得られ、元素分析及び MS より分子式 C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub> を持ち、NMR, UV, IR より N-benzylquinone 体 (159) であることがわかった。この N-benzylquinone 体 (159) は N-benzyl 閉環体 (156) が空気酸化を受けたものと考えられるが、どちらの互変異性体から由来するのか興味を持たれる。そこで N-benzyl 閉環体 (156) に対し 2 種の試薬で化学的に酸化を行ってみることにした。まず benzyl 位の酸化剤である 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (DDQ) を用いたところ容易に反応が進行し、N-benzylquinone (159) が 96 % の収率で得られた。一方 phenol 性化合物から *p*-quinone 誘導体への酸化剤である cerium(IV) ammonium nitrate (CAN) を用いたところ原料回収に終わった。これらの結果から N-benzyl 閉環体 (156) は enol 体 (156b) よりも keto 体 (156a) の状態の方が酸化され易いと説明される。

このような NMR 測定中に空気酸化を受けるという変化は NH 閉環体 (152) の場合には観察されなかった。このことは N-benzyl 閉環体 (156) は NH 閉環体 (152) よりも酸化に対して不安定な化合物であることを示し、NH 閉環体 (152) の methyl 化

の際に N-methylquinone (154) が得られたのは、窒素が alkyl 化されることにより酸化され易くなったためと考えられる。

ついで N-benzyl 閉環体 (156) に対して DMF 中  $K_2CO_3$ - $Me_2SO_4$  により methyl 化を行い目的の 9-MeO-benz[f]indole (61) の N-benzyl 体 (160) に導いた。最終工程として N-benzyl 体 (160) の benzyl 基を脱保護するために、接触還元、Birch 還元を試みたが成功しなかった。一方、O-benzyl 基では脱保護剤として Lewis 酸を用いる場合がある。それをヒントに著者は indole 窒素上の N-benzyl 基の新しい脱保護を種々検討したところ、Lewis 酸として aluminum chloride を用い、脱離した benzyl cation のトラップ剤として benzene あるいは anisole を用いるとスムーズに脱 benzyl 化が進行することを見いだした。この新しい脱 benzyl 化法の詳細については、第 6 節にて述べる。

N-Benzyl-9-methoxybenz[f]indole (160) に対して anisole 中 4 等量の aluminum chloride を用いて室温で反応させたところ、反応はスムーズに進行し高収率で NH-benz[f]indole (61) が得られた。この化合物は先に NH 閉環体 (152) を methyl 化して得られた mono-methyl 体 (61) と完全に一致し、mono-methyl 化が窒素上ではなく酸素上に起きていることを確認した。なお、ここに得た 9-methoxybenz[f]indole (61) (mp 143-144 °C) は Goldsmith 等<sup>11)</sup> が得たと報告している化合物 (mp 229-230 °C) とは融点も化学的性質も明かに異なることが判明した。

以上で目的の 9-methoxybenz[f]indole (61) が得られたが、前述したようにこの化合物の合成ルート上に若干の疑義が持たれる工程があった。つまり初めの acyl 化において pyrrole 誘導体 (149) の 5 位に反応が進行したとすると、得られた acyl 体は 5-acyl 体 (161) となり、最終生成物は 4 位に methoxy 基が導入された 4-methoxybenz[f]indole (162) になるはずである。(Chart 42) この疑義を解消するために著者は最終生成物の benz[f]indole (61) の shift 試薬を用いた NMR での各プロトンの挙動を既知の化合物のものと比較することにした。

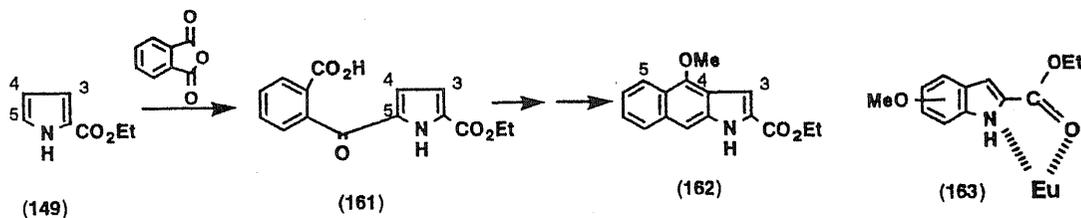
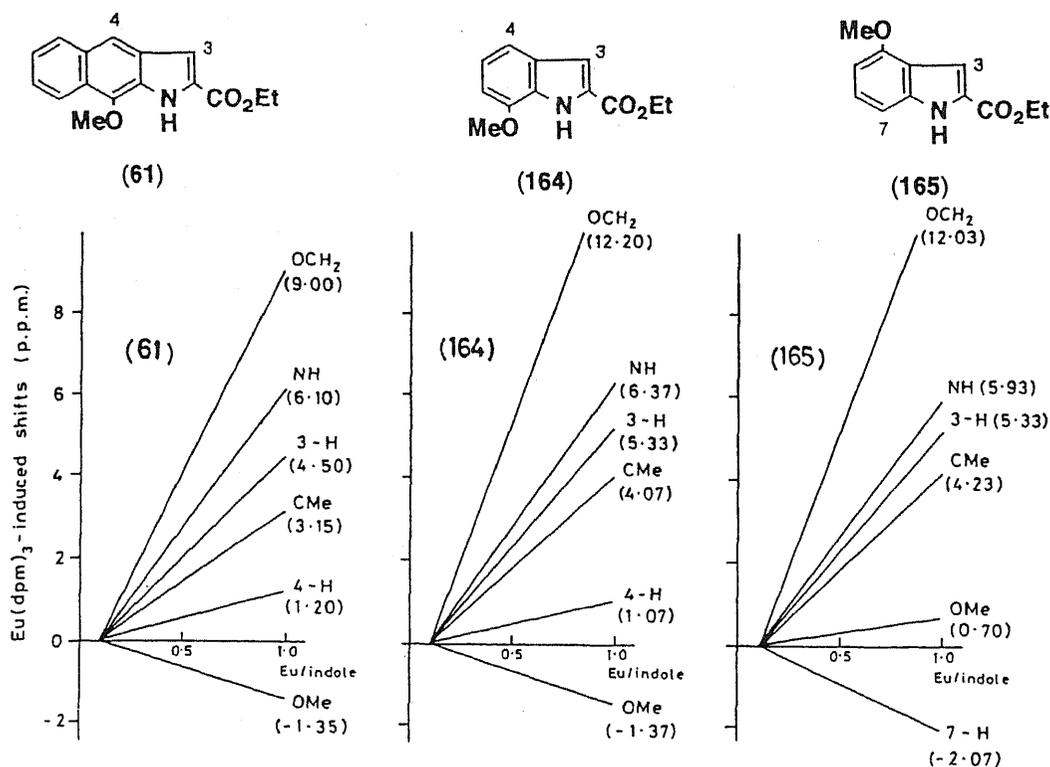


Chart 42

既に石井、村上是 shift 試薬  $\text{Eu}(\text{dpm})_3$  を用いて ethyl indole-2-carboxylate (163) の種々の methoxy 体の NMR を測定し、europium 原子が methoxy 基の位置に関係無く indole (163) の窒素原子と ester の carbonyl 基の両方に配位することに起因した methoxy 基の shift 値の違いから各 methoxy 基の置換位置を決定する方法を報告している。<sup>33)</sup> この手法は europium 原子が benz[*f*]indole 骨格の A 環である benzene 環には親和性を持たないので 9-methoxybenz[*f*]indole (61) にも応用できると考え、著者の得た 9-methoxybenz[*f*]indole (61) について shift 試薬添加時の NMR を測定した。各プロトンの等モル比の shift 試薬添加による仮想的 shift 値 (S 値) を単純な 7-methoxyindole (164) 及び 4-methoxyindole (165) の S 値と比較した。(Fig. 2) これらの図の比較から著者の得た 9-methoxybenz[*f*]indole (61) の各プロトンの S 値は 4-methoxyindole (165) ではなく 7-methoxyindole (164) のものに非常によく類似していることがわかった。このようにして著者の得た最終生成物は 9-methoxybenz[*f*]indole (61) であることがよく支持された。

Fig. 2



次にもうひとつの疑義が存在する methylene acid (151) の分子内 acyl 化の際の閉環部位について検討した。この methylene acid (151) の反応で、もし閉環が3位に進行したら最終生成物は isoindole type (166) になるはずである。(Chart 43)

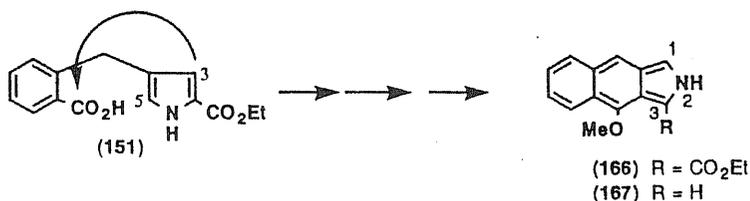


Chart 43

この可能性を否定するために2位の ester 基を加水分解、脱炭酸して除去し2位無置換の 9-methoxybenz[*f*]indole (169) へ導き (Chart 44)、その NMR におけるプロトンの chemical shift 値及び結合定数を観察した。その結果  $\delta$  6.70 に重水添加により  $J = 3.5$  Hz の doublet へ変化する 1 H 分の multiplet が見られた。このシグナルは benz[*f*]indole (169) の 3 位のプロトンに帰属することができる。もしこの化合物が isoindole type の骨格 (167) を持つならば、1 位と 3 位のプロトン間の結合定数は 1.5-2.5 Hz 程度になるはずであり、169 の 3 位のプロトンが結合定数 3.5 Hz を持つことは 169 が indole type の骨格であることをよく支持している。

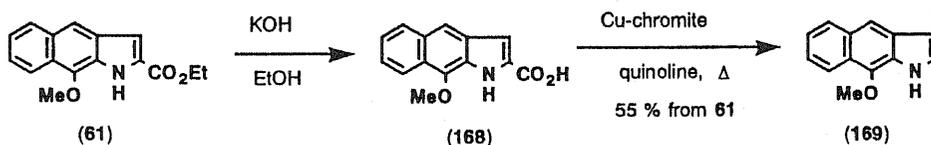


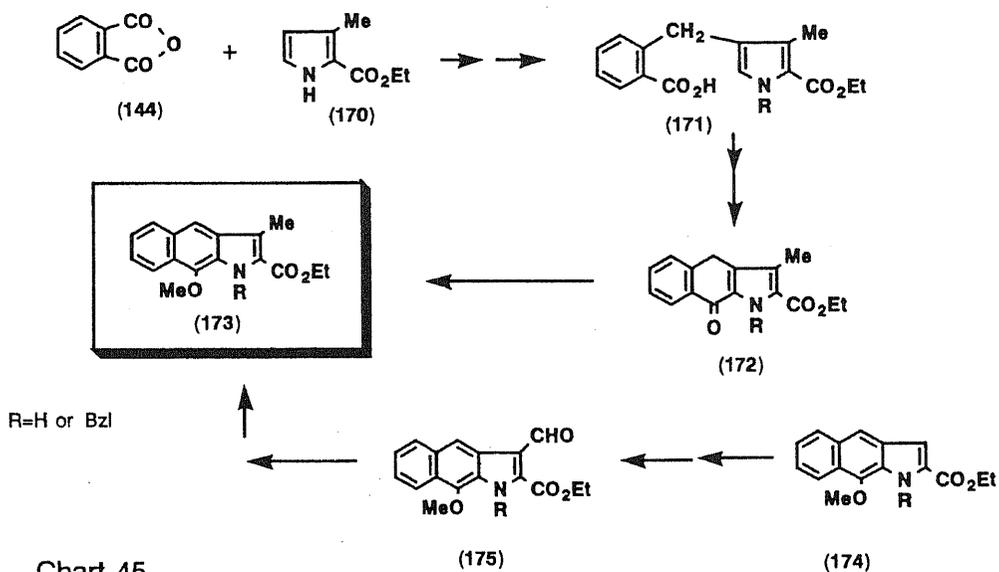
Chart 44

## 第五節 Benz[f]indole 骨格構築法の確認

前節で述べたように benz[f]indole 骨格の新しい合成法として pyrrole 誘導体 (149) を出発としたルートを開発し、ethyl 9-methoxy-1*H*-benz[f]indole (61) の合成に成功した。その合成ルートにおいて methylene acid (151) の閉環方向において若干の疑義があったが、NMR スペクトルにおける 3 位プロトンの結合定数の大きさより、一応解決した。しかしこの章においては、その問題点をさらに化学的手段によってより確実なものにする。

その化学的証明の方法を Chart 45 に示す。まず 3 位に methyl 基を導入した pyrrole 誘導体 (170) から出発して、前節のルートに従い 3-methylmethylene acid (171) を経て 3-methyl 閉環体 (172) に導く。この反応では閉環方向が 5 位に限定されるので、3-methyl 閉環体 (172) の構造は確かなものとなる。その後 O-methyl 化し 9-methoxy-3-methylbenz[f]indole (173) へ導くというものである。

一方既に合成してある 9-methoxybenz[f]indole (174) の 3 位に formyl 基を導入し、これを methyl 基に変換し 3-methylbenz[f]indole (173) とする。両方のルートから得られた 3-methylbenz[f]indole (173) が一致すれば先に得ている 9-methoxybenz[f]indole (61) の構造は isoindole type ではなく、indole type であることが化学的に確定できる。



この化学的証明を行う過程で benz[*f*]indole の反応性がより明らかになることも期待される。また benz[*f*]indole の合成ルートが確立された後、それを応用して数種の benz[*f*]indole 誘導体の合成も行うことにした。

実際の合成であるが、3-methylpyrrole 誘導体 (170) から前節と同様に Friedel-Crafts acyl 化により 3-methylketo acid (176) に導いた。この acyl 化の反応部位はこれまでの反応性に関する知見、及び NMR において methyl 基が  $\delta$  2.52 に観測され、原料の 3-methylpyrrole 誘導体 (170) ( $\delta$  1.32) より低磁場に現れていることから 4 位が acyl 化されていることを確認した。また、5 位のプロトン ( $\delta$  6.78) が前節で得られている keto acid (150) の 5 位のプロトン ( $\delta$  6.91) と近い chemical shift 値を示したこともこの構造を支持している。

この 3-methylketo acid (176) は  $\text{Et}_3\text{SiH}-\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$  により ketone を還元後 N-benzyl 化を行い、次いで閉環した後に methyl 化し、目的の 3-methyl-benz[*f*]indole (180) に導いた。(Chart 46)

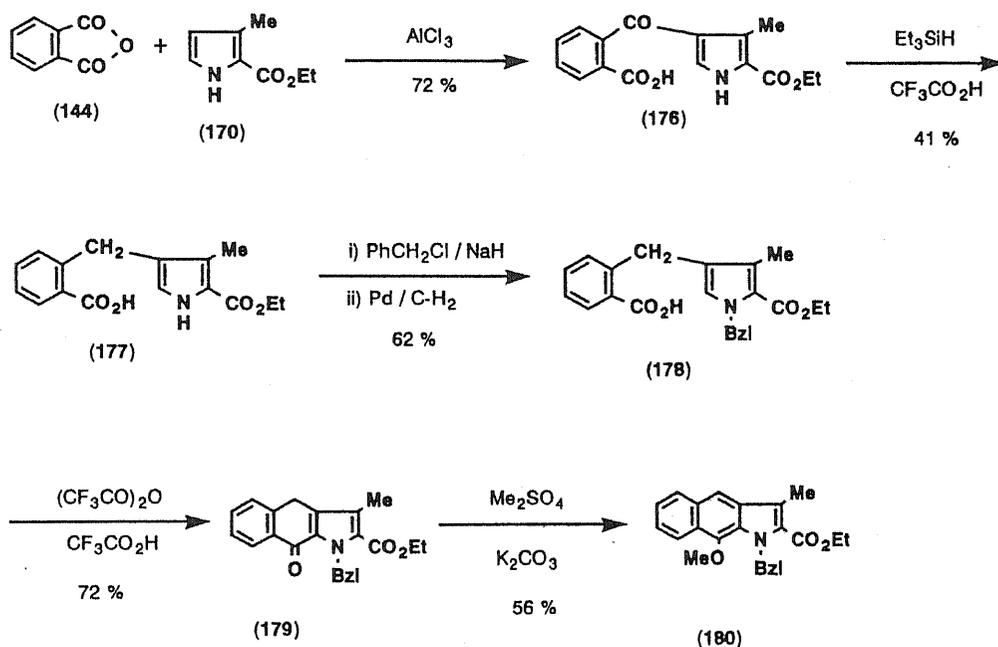


Chart 46

次にもう一方のルートとして先に合成した 1-benzyl-9-methoxybenz[*f*]indole (160) から 3-methylbenz[*f*]indole (180) への変換反応を試みた。(Chart 47) まず 1-benzyl-9-methoxybenz[*f*]indole (160) に対して Vilsmeier formyl 化を行ったところ、予想に反して formyl 化は 4 位へ進行し、目的の 3-formyl 体 (181) は得られなかった。4-Formyl 体 (182) の formyl 基の置換位置は、NMR において 3 位 ( $\delta$  8.29) 及び 5 位 ( $\delta$  9.08) のプロトンが原料 (160) (3 位 :  $\delta$  7.52, 5 位 :  $\delta$  7.93 or 8.15) に比べて低磁場側に shift して観察されることにより確認した。Indole 誘導体では通常 3 位が反応性が高い。その 3 位が空位にもかかわらず、4 位で反応したのは、9 位の methoxy 基によるものに加え benz[*f*]indole 誘導体の未知の反応性を示すものであり、後の第五章で詳細に検討することにした。

そこでその反応性の高い 4 位を block するために、後で除去可能な bromo 基を導入することにし、1-benzyl-9-methoxybenz[*f*]indole (160) に対して Br<sub>2</sub>-AcOH を用いて bromo 化を行い、選択的に 4-bromobenz[*f*]indole (183) を得た。この化合物は NMR において原料 (160) に見られた  $\delta$  8.02 (s) の 4 位のプロトンが消失していることより置換位置を 4 位と決定した。しかしこの 4-bromobenz[*f*]indole (183) の formyl 化は全く進行しなかった。この理由として 4 位の bromo 基の peri 位効果による立体障害が考えられるが、ethyl benz[*f*]indole-2-carboxylate 骨格の 3 位はその indole 部分の基本骨格とみなせる ethyl indole-2-carboxylate (185) の 3 位より反応性が根本的に低いのではないかと考えられる。そこで 3 位の活性を高めるために 2 位の ester 基を除去することにし、2-carboethoxybenz[*f*]indole (160) を加水分解後、脱炭酸し 2 位無置換 9-methoxybenz[*f*]indole (186) へ導き Vilsmeier formyl 化を行った。その結果単一の生成物が得られ、NMR によって原料 (186) の 3 位のシグナル ( $\delta$  6.67, d) が消失し、 $\delta$  7.80 (s) に 2 位のプロトン、また  $\delta$  8.68 (s) に 4 位のプロトンが、いずれも原料 (186) [2 位 :  $\delta$  7.22 (d), 4 位 :  $\delta$  7.92 (s)] より低磁場に shift して観測された。また 5 位のプロトンはほとんど変化が無く、生成物は 3-formyl 体 (187) であることが確認された。(Chart 47)

次にこの 3-formyl 体 (187) を thioketal (188) に導き脱硫し目的の 3-methylbenz[*f*]indole (189) へ変換を試みた。しかし Raney Ni による脱硫で得られた化合物は NMR において 3 位に methyl 基が新生して観測されたが、その他に脂肪族プロトンが  $\delta$  1.6-2.0 及び  $\delta$  2.6-3.1 に各々 4 H 分ずつ観測された。さらに

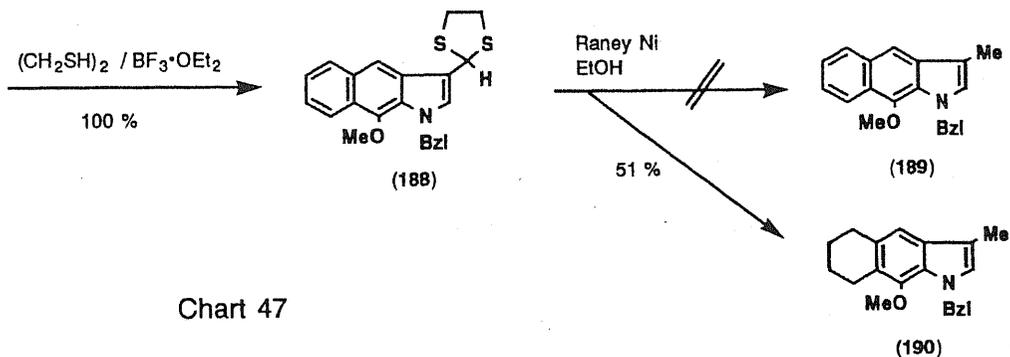
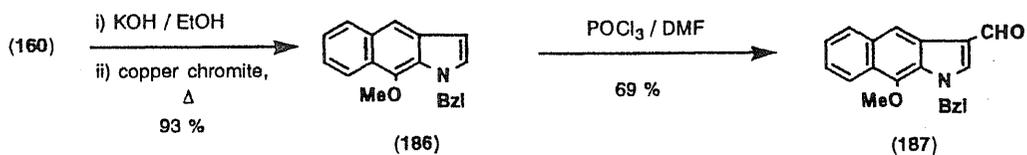
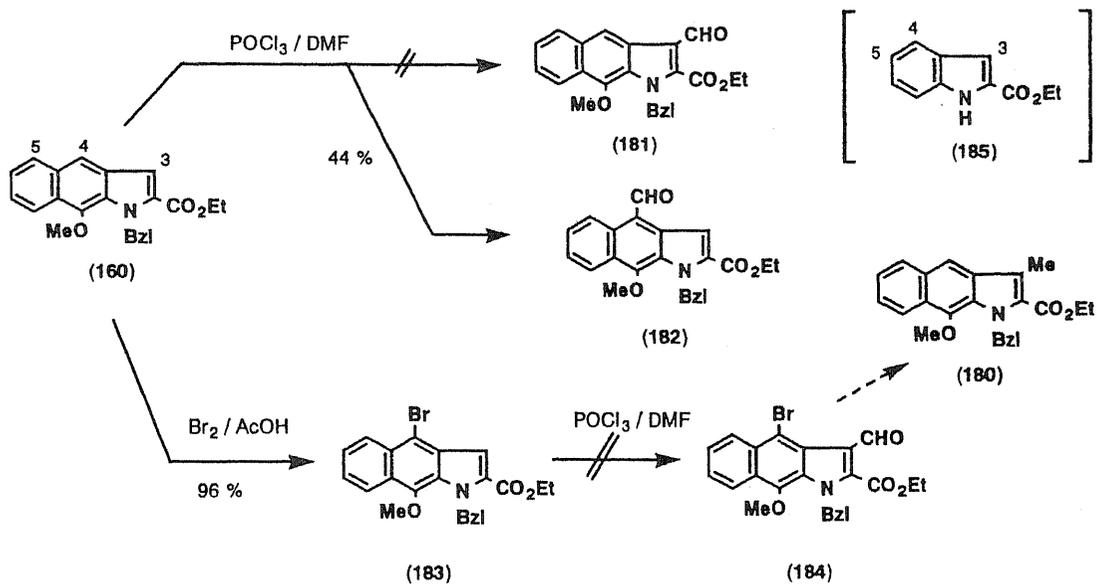
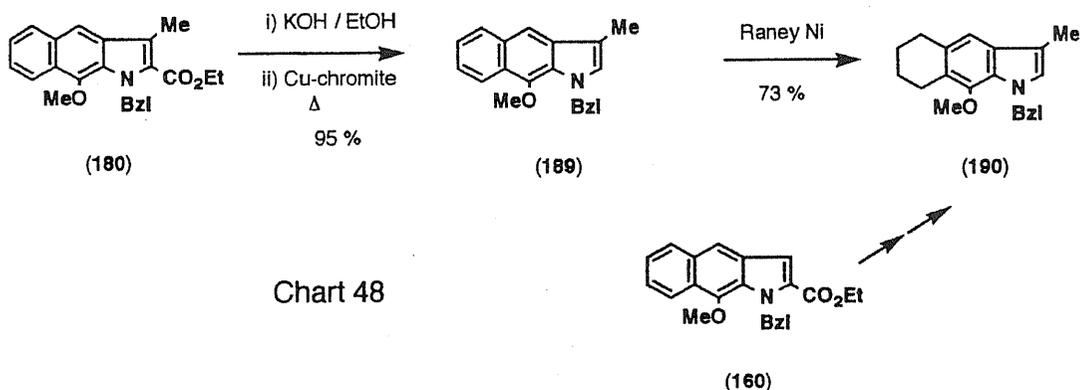


Chart 47

MSにて目的の 3-methylbenz[*f*]indole (189) ( $m/z$  301) より 4 mass unit 多い  $m/z$  305 に分子イオンピークが観測されたことから、得られた化合物はA環が飽和した 5,6,7,8-tetrahydrobenz[*f*]indole (190) であることがわかった。このような緩和な条件で芳香環が還元される報告例は少なく、benz[*f*]indole 骨格の特徴として興味を持たれたので後に第五章で検討することにした。

以上のように 9-methoxybenz[*f*]indole (160) から導かれたのは 3-methylbenz[*f*]indole (189) ではなくさらに還元が進行した tetrahydro 体 (190) であることが判明したため、3-methylpyrrole 誘導体 (170) から導いた benz[*f*]indole (180) の方も ester 基を除去後 Raney Ni にて還元することにより、tetrahydro 体 (190) とした。この化合物は前記 thioketal (188) の脱硫による生成物と完全に一致することを認めた。(Chart 48)



これらの事実から methylene acid (151) からの閉環は 3 位ではなく 5 位側へ進行していることがわかり、isoindole type (166) の生成の可能性は否定でき、この合成法が benz[*f*]indole 骨格の合成ルートとして確実なものとなった。そこでこの確立された合成ルートを応用して、いくつかの benz[*f*]indole の誘導体を合成することにし、その後第四章で述べるように当初の目的であった eupolauramine (5) の全合成を行うことにした。

まず最も基本となる 1*H*-benz[*f*]indole (6) を合成した。著者は先に合成した methylene acid (151) を用い Chart 49 に示すように alcohol 体 (191) に導き次いで酸化し aldehyde (192) へ変換後閉環した。この閉環反応は容易に進行し ethyl 1*H*-benz[*f*]indole-2-carboxylate (141) が高収率で得られ、続いて加水分解、脱炭酸を行い目的の 1*H*-benz[*f*]indole (6), mp 194-196 °C (lit. mp

192 °C<sup>15</sup>); mp 188-190 °C<sup>34</sup>) を得ることが出来た。なお、この 6 は既に Süs<sup>15</sup>) や山中等<sup>34</sup>) によって、比較的合成が困難な 2,3-二置換 naphthalene 誘導体から合成されている。それらの方法に比べ、著者の方法は B 環が修飾された benz[f]indole を合成するのに特に有利と考えられる。

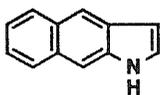
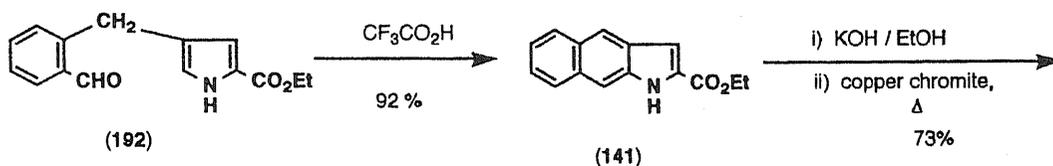
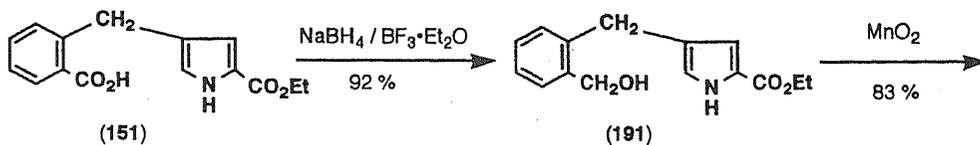
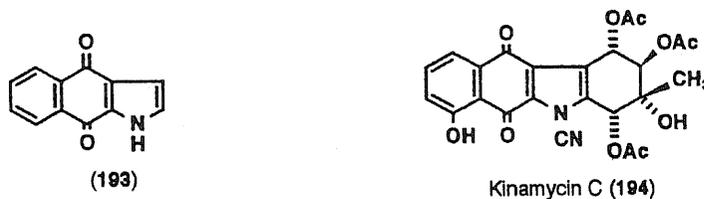


Chart 49

1H-benz[f]indole (6)

次に quinone 体 (193) を合成することにした。この type の quinone 骨格を母核に持つ生理活性天然物として Kinamycin 類 (194)<sup>35</sup>) が知られているので、効率よい合成法の確立はそれらの全合成などに寄与できると考えられる。



既に Malesani 等<sup>36</sup>) は quinone 体 (193) を多段階 [(195)  $\rightarrow$  (196)] (Chart 50) を経て合成している。著者は二通りの方法で quinone 体 (193) を合成した。(Chart 51)

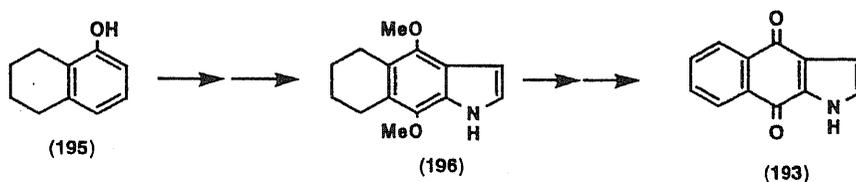
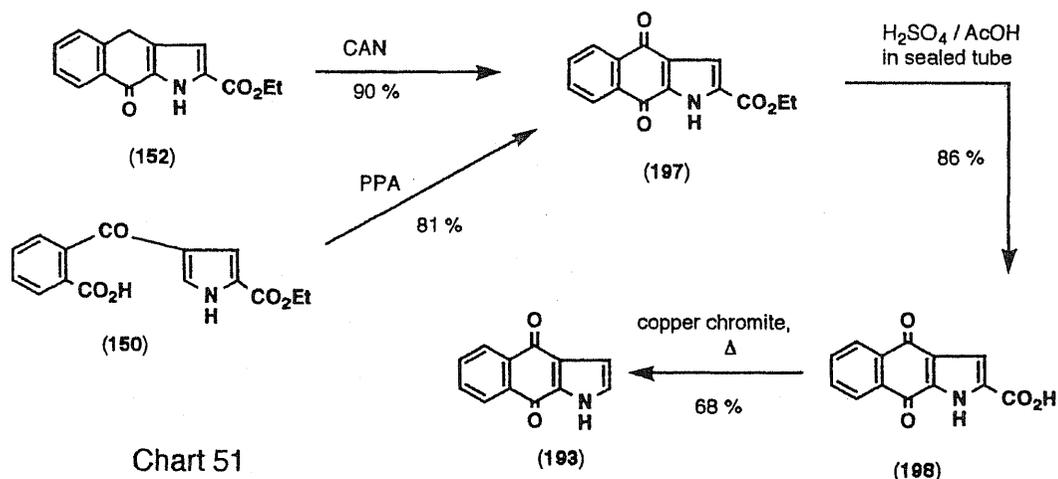


Chart 50

まず NH 閉環体 (152) に対し CAN を用いて酸化を行ったところ、N-benzyl 閉環体 (156) では CAN を用いても全く反応が進行しなかったのに反し (第三章第四節参照)、この場合反応はスムーズに進行し高収率で ester quinone 体 (197) を得ることができ、NH 閉環体 (152) と N-benzyl 閉環体 (156) の反応性の差が示された。一方直接 keto acid (150) からの閉環も行った。PPA を用いて加熱したところ容易に反応が進行し、先の ester quinone (197) と同一の化合物が得られた。

次いで ester 基を除去するために加水分解を試みた。アルカリ条件では活性な quinone の存在のためかタール状となり成功しなかったが、封管中酸性条件にて加水分解したところ、高収率で quinone acid (198) が得られた。これを脱炭酸し目的の quinone 体 (193), mp 280-285 °C (lit.<sup>36)</sup> mp 282-283 °C) に導いた。Keto acid (150) の直接閉環を経由する pyrrole 誘導体 (149) からの通算収率は 31 % であり、Malesani 等<sup>36)</sup> の収率 (2.4 % from 195) と比較すると、著者の合成法はかなり効率がよいことがわかった。



以上 benz[*f*]indole の基本的な 2 つの化合物を効率よく合成できたので、これらの合成上の知見に基づいて第四章で天然物 eupolauramine (5) の全合成に着手することにした。

## 第六節 新しい脱 Benzyl 化法の開発

Indole 性の N-benzyl 基は保護基としてかなり安定であり、第四節でも述べたように通常の N-benzyl 基の脱保護に使われる接触還元では反応しないので脱保護が容易ではなく、今まで限られた方法でしか脱保護されなかった。つまりかなり激しい還元条件 (Birch 還元等) が必要であり、そのために基質に含まれる他の官能基への影響も大きく問題点が多かった。そのような背景のもと、当研究室では ethyl indole-2-carboxylate 類の Friedel-Crafts acyl 化反応の研究の一環として、その N-benzyl 体について Lewis 酸である aluminum chloride を触媒とする acyl 化を行っている。その結果 acyl 化は成功したが、生成物の一部に脱 benzyl 体が含まれるのを認めた。文献上 O-benzyl 基については様々な Lewis 酸によるかなり緩和な条件下での脱保護法が知られており、藤田等<sup>37)</sup>は芳香族及び脂肪族 benzyl ether の解裂に  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O} - \text{EtSH}$  を用い、また辻等<sup>38)</sup>は aluminum chloride-anisole を用いて  $\beta$ -lactam 中の benzyl ester を切断している。そこでこれらの条件を参考にし、N-benzyl indole の benzyl 基の新しい脱保護法として Lewis 酸を用いた緩和な酸性条件下での検討を行うことにした。

まず ethyl 1-benzylindole-2-carboxylate (199) を用いて反応条件の検討をした。(Table II) 条件として Friedel-Crafts acyl 化の際に用いた dichloro-

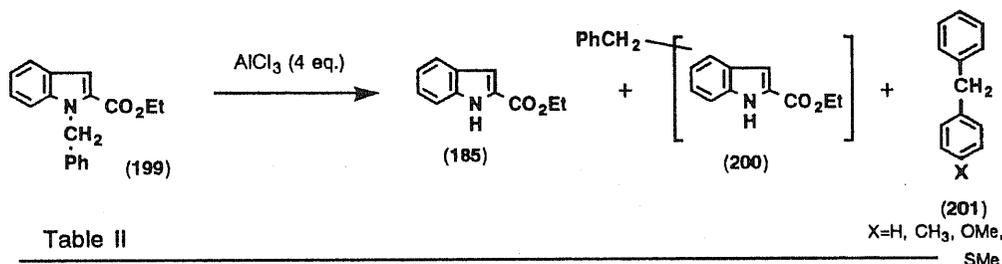


Table II

Run	Solvent	Trapping agent	Temp. / Time	Result
1	$\text{Cl}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Cl}$	—	r. t. / 40 min	many spots
2	$\text{Cl}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Cl}$	anisole	r. t. / 130 min	(185) + (200) + others
3	benzene	benzene	r. t. / 3 min	yield of (185): 62 %
4	toluene	toluene	r. t. / 3 min	77 %
5	anisole	anisole	50 °C / 60 min	84 %*
6	thioanisole	thioanisole	r.t. / over night	78 %

\*crude

ethane 中 4 当量の aluminum chloride を用いて反応を行ったところ TLC 上多スポットを示す生成物を与えるにとどまり、脱 benzyl 体 (185) を単品として得ることはできなかった。(Run 1) しかしこの事実は少なくとも benzyl 基の切断が起きていることを示している。そこで、生じた benzyl cation を捕捉するために anisole を添加したところ多くの混合物の中から脱 benzyl 体 (185) を低収率ながら得ることができた。(Run 2) この際、副生成物として benzyl 基が転位した化合物 (200) も同時に得られたため、さらに効率よく benzyl cation を捕捉する目的で benzene, toluene, anisole, thioanisole 等の電子豊富な芳香族化合物を溶媒と兼用で反応を行った。(Run 3-6) いずれの場合も反応はスムーズに進行し、満足できる収率で脱 benzyl 体 (185) を得ることができた。そこでこの中で最も反応が速く、後処理も簡便な benzene を以下の反応の標準条件とし、脱 benzyl 化における aluminum chloride 以外の Lewis 酸の効果を調べた。(Table III) Lewis 酸としては  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ,  $\text{TiCl}_4$ ,  $\text{SnCl}_4$ ,  $\text{FeCl}_3$  を用いた。その結果初めの 3 つの酸では反応が進行せず、 $\text{FeCl}_3$  を用いた時のみ原料の消失を認めたが、主生成物は脱離した benzyl 基が benzene 部位に転位した C-benzyl-NH 体 (200) であり、この脱 benzyl 化反応における最適の Lewis 酸は aluminum chloride であることがわかった。

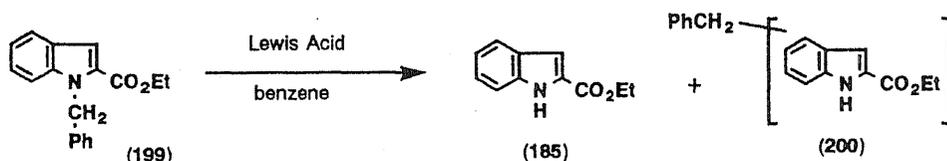
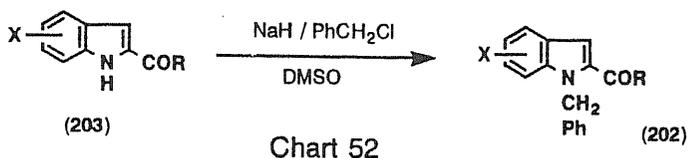


Table III

Run	Lewis Acid	Condition	Result
1	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$	reflux 2 h	no reaction
2	$\text{TiCl}_4$	r. t. 2 h	no reaction
3	$\text{SnCl}_4$	r. t. over night	no reaction
4	$\text{FeCl}_3$	r. t. 2.5 h	(185) + (200)

ここに得られた知見を単純な置換 2-acylindole 誘導体 (202) の脱 benzyl 化について検討することにした。原料となる N-benzyl 体 (202) は対応する NH 体 (203) に対し、DMSO 中  $\text{NaH}-\text{PhCH}_2\text{Cl}$  で処理することで得た。(Chart 52)



得られた N-benzyl 体 (202) について benzene 中 Lewis 酸として aluminum chloride (4 等量) を用いて氷冷下乃至室温で反応を行った。(Table IV) 反応の生成物は column chromatography にて分離し、目的の NH 体 (203) と diphenylmethane (205)、及び副生成物を得た。NH 体 (203) と diphenylmethane (201) は標準品との比較により構造決定した。Diphenylmethane (205) の収率に再現性が無かったが、これは揮発性のためと考えられる。

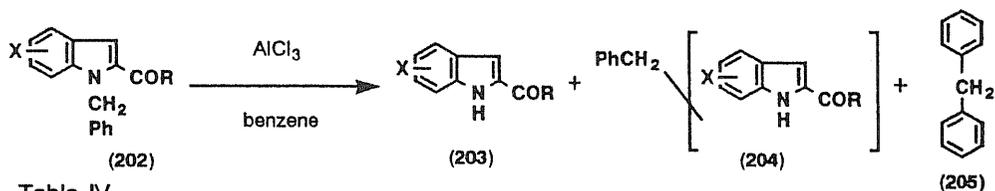


Table IV

Run	(202)	X=	R=	Temp.	/	Time	Yield of (203) (%)
1	(a)	H	OEt	r. t.	/	3 min	62
2	(b)	5-OMe	OEt	r. t.	/	2 h	51
3	(c)	7-OMe	OEt	0 °C	/	15 min	62 <sup>a</sup>
4	(d)	5-Cl	OEt	0 °C	/	15 min	83
5	(e)	7-Cl	OEt	r. t.	/	30 min	87
6	(f)	5-Ac	OEt	r. t.	/	4 h	67
7	(g)	H	CH <sub>3</sub>	0 °C	/	12 min	77 <sup>b</sup>
8	(h)	5-NO <sub>2</sub>	OEt	r. t.	/	3 h	0
9	(l)			0 °C	/	20 min	71 <sup>b</sup>

a: Anisole was used in place of benzene.

b: Compound 204, in which the position of the benzyl group is uncertain, was obtained in 16 % (run 7) and 11 % (run 9) yields, respectively.

ほとんどの場合低温でしかも短時間で反応が進行し、高収率(50-80 %) で NH 体 (203) が得られたが、5-nitroindole (202h) の場合にはタール状物質しか得られなかった。また 7-methoxyindole (202c) の場合は benzene 中では NH 体 (203) は 18 % という低収率であり、転位体が主となったが、溶媒を anisole に変えたところスムーズに反応が進行し高収率 (62 %) で NH 体 (203) が得られた。

以上のようにほとんどの 2-acyl 体 (202) で容易に脱 benzyl 化が進行することを認めたので、次に 2-acylindole 類に限定することなく様々な含窒素化合物について、脱 benzyl 化反応の検討を行うことにした。その対象としたのは縮合環を持つ indole、他の複素環 (pyrrole, benzimidazole 類)、amide 類、及び amine 類である。N-Benzyl 体 (208) の合成は対応する NH 体 (209) の N-benzyl 化、または下記に示す方法によって行った。(Chart 53)

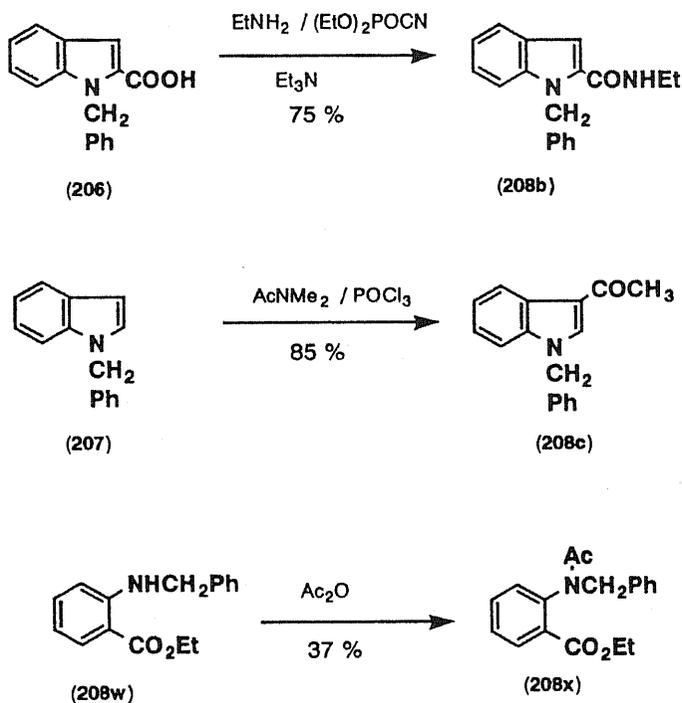


Chart 53

得られた N-benzyl 体 (208) の脱 benzyl 化は 2-acylindole 類 (202) と同様に benzene (あるいは anisole) 中 aluminum chloride (4-6 等量) を用いて水冷下乃至 50 °C で行った。(Table V、反応が進行しなかった化合物を表の下に示す)

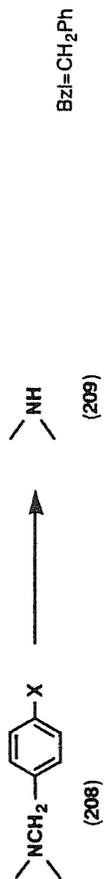
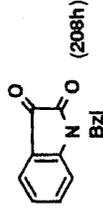
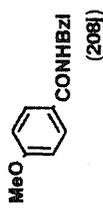
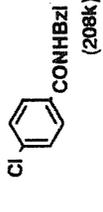
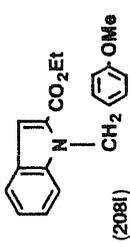


Table V

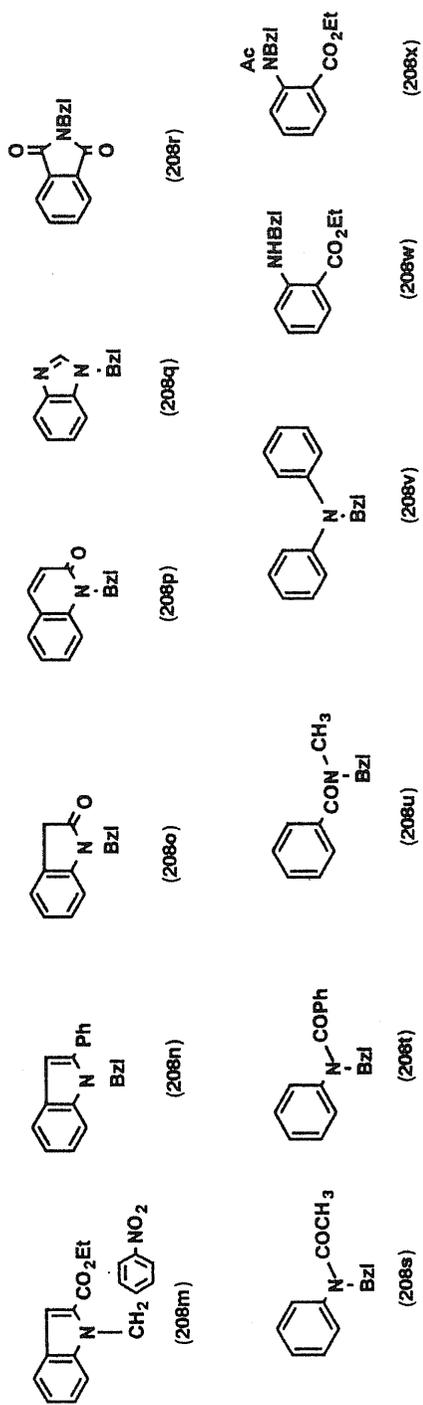
Run	N-Benzyl compound (208)	Temp.	Time	AlCl <sub>3</sub> (eq.) / solvent*	Yield (%) of (209)	Starting material recovered (%)	Other products
1	 (208a)	r. t.	24 h	6 / B	84	8	(210, 9%)
2	 (208b)	0 °C r. t.	30 min 2 h	4 / B 4 / A	25 70	70 11	
3	 (208c)	r. t.	15 h	4 / B	90		
4	 (208d)	r. t. r. t.	4 h 3 h	4 / B 4 / A	- 85		Many spots on TLC
5	 (208e)	r. t. r. t.	40 min 24 h	4 / B 4 / A	61 -	60	
6	 (208f)	r. t.	24 h	4 / B	-		Many spots on TLC

Table V (continued)

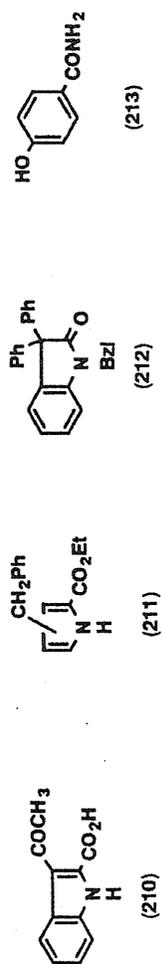
Run	N-Benzyl compound (208)	Temp.	Time	AlCl <sub>3</sub> (eq.) / solvent*	Yield (%) of (209)	Starting material recovered (%)	Other products
7	 (208g)	r. t. r. t.	4 h 24 h	4/B 4/A	- -	- 65	(211, 18 %)
8	 (208h)	r. t.	30 min	4/B	-	-	(212, 88 %)
9	 (208i)	r. t.	3.5 h	4/B	74	-	-
10	 (208j)	50 °C	6 h	4/B	40	-	(213, 25 %)
11	 (208k)	50 °C	2 h	4/B	91	-	-
12	 (208l)	0 °C	10 min	4/B	74 (yield of 185)	-	-

\* A = anisole, B = benzene.

Compounds which did not undergo debenzoylation were as follows



By-products



3 位に acyl 基を有する diacylindole (208a) については容易に反応が進行したことから、3 位の acyl 基は反応を妨げないことがわかる。しかしこの場合は 2 位の ester 基の加水分解を伴った indole-2-carboxylic acid (210) が副生した。Indole-2-carboxamide (208b) は ester indole (202a) の場合と同様に反応が進行したが、溶媒としては anisole の方が良好な結果を与えた。(Run 2) さらに 3 位のみ acyl 基のある 3-acyl 体 (208c) でも反応が進行した (Run 3) ので、2 位の acyl 基は脱 benzyl 化が進行するための必要条件ではないことがわかった。

別の type の indole として縮合環である carbazole (208d)、 $\beta$ -carboline (208e) について検討したところ容易に脱 benzyl 化された。(Run 4, 5) この知見を我々のグループでは天然物である  $\beta$ -carboline alkaloid, crenatine の合成過程に応用し、その全合成に成功している。<sup>39)</sup> 一方既に報告している抗腫瘍性 alkaloid, ellipticine の全合成<sup>40)</sup> の際には Birch 還元で脱 benzyl 化を行っているが、その際 pyridine 環の還元が認められた。この過剰な還元は今回開発した脱 benzyl 化法をもってすれば解決されると考えている。

縮合環の一種である tetrahydrocarbazole (208f) については、TLC 上多スポットとなった。(Run 6) これは基質及び生成物が酸に不安定なためと考えられる。また pyrrole 誘導体 (208g) では benzene 中で反応が進行したが、得られたのは少量の転位体 (211) のみであった。(Run 7)

Indole 骨格を持ち amide 的な性質のある isatin (208h) については、全く脱 benzyl 化が進行せず、2 分子の benzene が 3 位に反応した 1-benzyl-3,3-diphenyloxindole (212) が 88 % で得られたのみであった。(Run 8) なお、これと同種の化合物 3,3-diphenyloxindole が isatin に対して benzene と aluminum chloride とを用いると得られることが見いだされている。<sup>41)</sup>

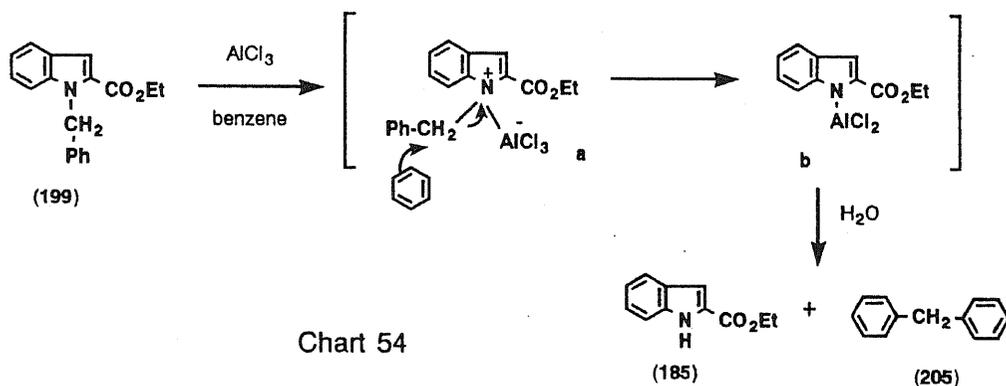
さらに indole 系化合物として 2-phenylindole (208n), oxindole (208o), 他の複素環として carbostyryl (208p), benzimidazole (208q) の脱 benzyl 化を検討したが、全く反応が進行しなかった。

Indole 系化合物だけではなくもっと一般的な基質である単純な benzamide 類 (208i, j, k) で反応を行った。(Run 9-11) その結果容易に反応が進行し、その para 位の置換基の効果を見ると電子吸引性基の方が脱 benzyl 化を促進していることがわかった。しかし N-methyl 誘導体 (208u), phthalimide (208r)、その他の amide, amine 類 (208s, t, v, w, x) では全く反応が進行しなかった。

最後に保護基である benzyl 基の para 位に methoxy 基 (2081) 及び nitro 基 (208m) を導入し、脱 benzyl 化に及ぼす影響を検討した。本反応は途中生成する benzyl cation の安定性に依存するため電子供与基を持つ p-methoxybenzyl 体 (2081) の方が脱 benzyl 化が容易であると予想される。実験結果は予想と一致し、p-methoxybenzyl 基では容易に脱 benzyl 化が進行するが (Run 12)、p-nitrobenzyl 基では全く反応が進行しなかった。このように p-methoxybenzyl 基で容易に反応が進行したが、実用上無置換の benzyl 基で充分であると思われる。

以上得られた結果をまとめると、aluminum chloride-benzene 系による脱 benzyl 化反応において基質として適しているのは、2-acyl, 2-alkoxycarbonyl, 3-acyl, 縮合 indole 類、及びいくつかの benzamide である。当初 indole の置換基として aluminum が配位するための 2 位の carbonyl 基が不可欠ではないかと予想したが、得られた結果からは必ずしも必要ではないことがわかった。

また反応の進行に影響を及ぼすのは benzyl 基のついた窒素の塩基性、及び窒素周辺の立体障害、の 2 つが考えられる。窒素の塩基性の程度を比べると、ほとんど塩基性が無いと考えられる indole 類及び benzamide 類の窒素上の benzyl 基の場合にスムーズに脱 benzyl 化が進行し、塩基性窒素上の benzyl 基を持つ化合物 (208q, v, w) では脱 benzyl 化されなかった。詳細なメカニズムは不明だが、脱 benzyl 化の最初のステップは Lewis 酸である aluminum chloride の窒素への配位と考えられる。(Chart 54)



このメカニズムから塩基性が強いほど aluminum chloride は窒素と強く配位し脱 benzyl 化され易いと考えられるが、結果は逆であり aluminum chloride との配位能力以外の因子が大きく影響していると考えられる。この塩基性の効果は微妙であり、種々の複素環

(carbostyryl, benzimidazole) の中でも indole 窒素上の benzyl 基のみが脱 benzyl 化される点は注目に値する。Oxindole (208o), tetrahydrocarbazole (208f) は indole 骨格を持ちながら正常な脱 benzyl 化が進行しなかったが、これらは窒素以外の活性な反応部位に aluminum chloride が配位したためと考えられる。

一方、立体的な問題として benzamide 類の N-alkyl 体 (208u) 及び 2-phenyl-indole (208n) のように N-benzyl 基の周辺が立体障害を受けると反応が全く進行しなかったのは、aluminum chloride が窒素へ接近できなかったためと推定される。

以上のように著者の開発した aluminum chloride-benzene 系による新しい脱 N-benzyl 化反応は基質がある程度限定されるものの、塩基性が弱い窒素を持ち、かつその周辺が立体的に込み合っていないければこの条件を試してみる価値があると思われる。またその際に用いる溶媒としてまず後処理の簡便な benzene を試すのが良法と考えられる。

## 第四章 Eupolauramine の全合成

前の章までで eupolauramine (5) 合成のための基本的な合成法の知見が多く得られたので、これらを応用し eupolauramine (5) の全合成に着手することにした。その合成経路は第二章第三節で計画した方法に従うことにした。

### 第一節 ABC環の合成

まず初めに基本骨格 ethyl 9-methoxy-1-methylbenz[*f*]indole-2-carboxylate (155) の合成を行った。原料として ethyl 1-methyl-1*H*-pyrrole-2-carboxylate (214) を用いて第三章第四節で開発した新しいルートに応用することにした。その結果どのステップでも問題なく反応が進行し、4工程の通算収率 55% で目的の *N*,*O*-dimethylbenz[*f*]indole (155) を得ることができた。(Chart 55)

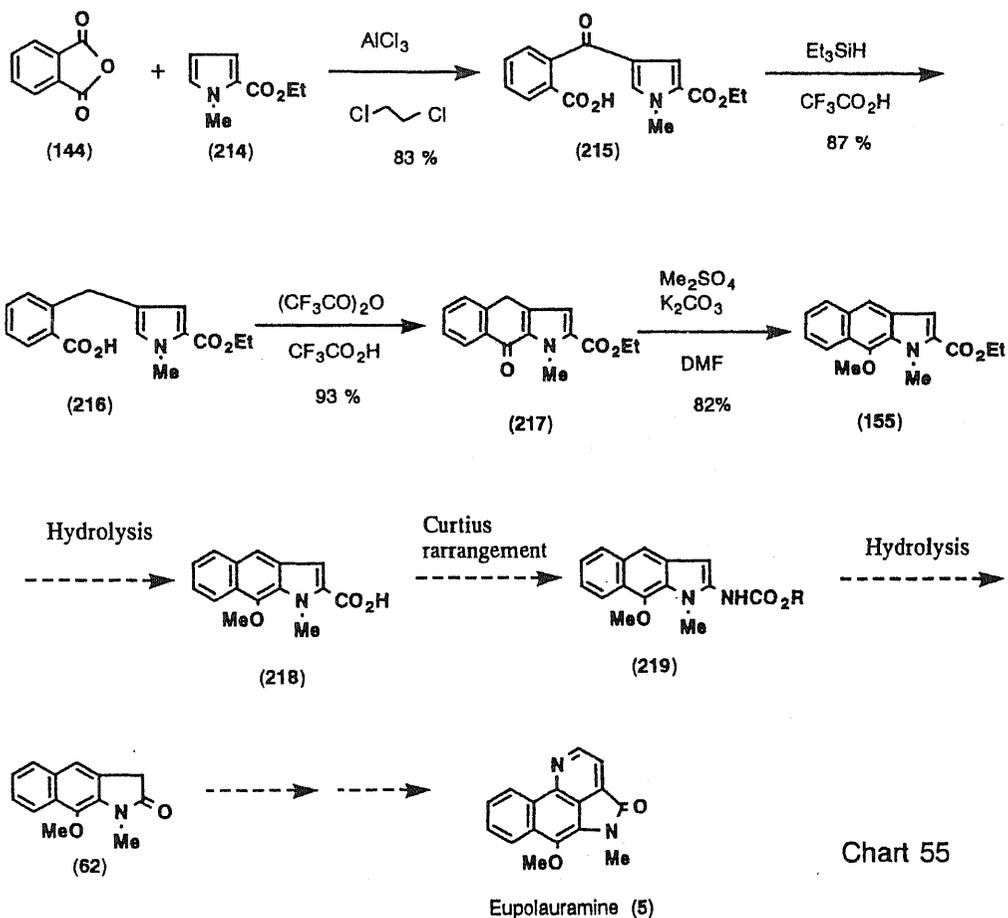


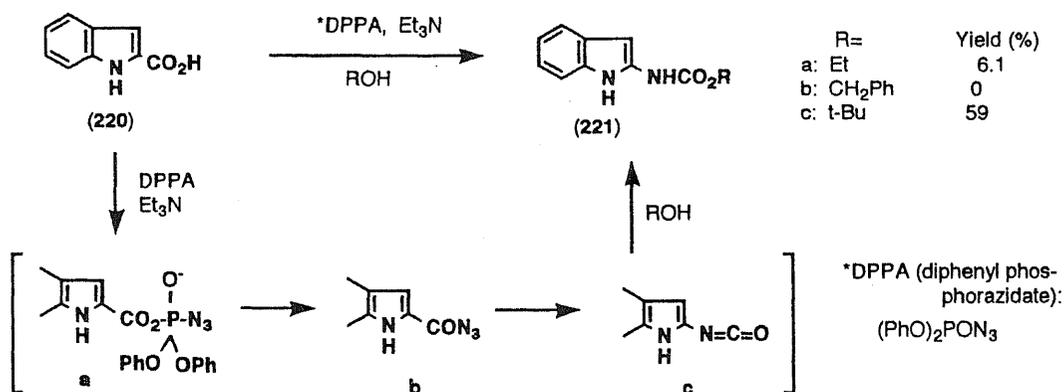
Chart 55

## 第二節 C環の変換反応 (Oxindole 骨格の合成)

Eupolauramine (5) の BC 環部分は oxindole 骨格から成るため、前節で合成した *N,O*-dimethylbenz[*f*]indole (155) の indole 環を oxindole 環へ変換することが必要となる。Indole 環から oxindole 環への直接の変換反応は、酸化剤 (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, NBS 等)を用いて行われているが、<sup>42)</sup> *N,O*-dimethylbenz[*f*]indole (155) には methoxy 基が存在しているために環全体も酸化され易く副反応が伴うと考えられる。そこで 2 位の carboxyl 基を利用して炭素 unit から酸素 unit へと変換することにした。

Rinderknecht<sup>43)</sup> 等は indole の 2-acylazido 基を Curtius 転位反応により benzyl carbamate に導いた後、これを加水分解、脱炭酸、さらには加水分解することにより oxindole に導いている。しかし acylazido 基は不安定な置換基なので、carboxyl 基から直接 Curtius 転位反応ができれば好都合である。塩入等<sup>44)</sup> は複素環 carbonylic acid に対して DPPA (diphenyl phosphorazidate) を用いて Curtius 転位反応を行いその carbamate 体に導いている。これらの知見を応用し 2-carbo-

### I. Curtius Rearrangement



### II. Hydrolysis

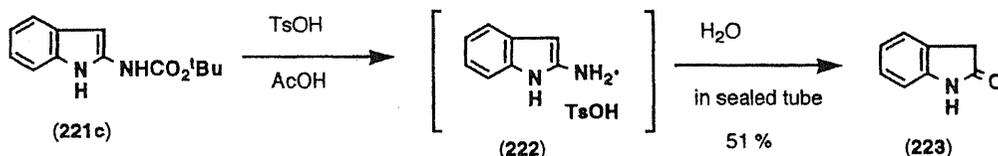


Chart 56

ethoxybenz[*f*]indole (155) を carboxylic acid (218) に導き Curtius 転位反応、加水分解によって 2-oxobenz[*f*]indole (62) へ変換することにした。

(Chart 55) その Curtius 転位の最適の反応条件を探すためにまずモデル化合物 (220) を用いて検討することにした。(Chart 56)

その結果 carbamate (221) 合成の段階では溶媒として *t*-BuOH を用いたときが最もよい収率となることがわかった。得られた *t*-butyl carbamate (221c) の加水分解反応では通常用いられる  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ 、または  $\text{HCO}_2\text{H}$  では進行せず、TsOH-AcOH で還流後水を加え、封管中で加熱という条件が最良であることがわかった。ここに得られた indole-2-carboxylic acid (220) から oxindole (223) への変換での最適条件を 2-carboethoxybenz[*f*]indole (155) に適用することにし、まず 2-carboethoxybenz[*f*]indole (155) を加水分解して benz[*f*]indole-2-carboxylic acid (218) に導き、次いで DPPA を用いた Curtius 転位反応を行った。その結果高収率で carbamate (224) を得、これをモデル化合物 (221) と同様に加水分解したところ benz[*f*]indole-2-carboxylic acid (218) から 42 % で 2-oxobenz[*f*]indole (62) を得ることに成功した。(Chart 57)

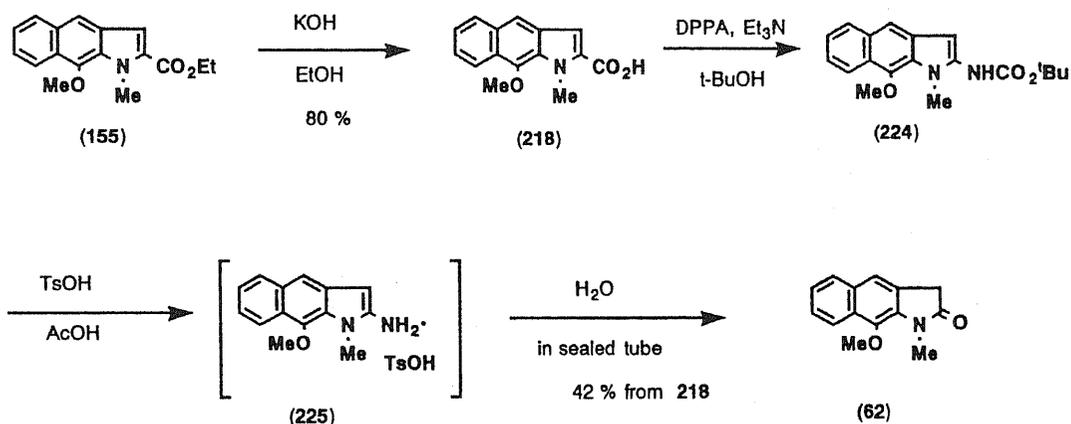


Chart 57

### 第三節 4位への窒素官能基の導入の試み

ここまででABC環の構築に成功したのでD環構築のためのてがかりとなる4位への窒素官能基の導入を行うことにし、種々のnitro化剤によるnitro化を行ったが、いずれも分解生成物を与えるのみで成功しなかった。(Chart 58)

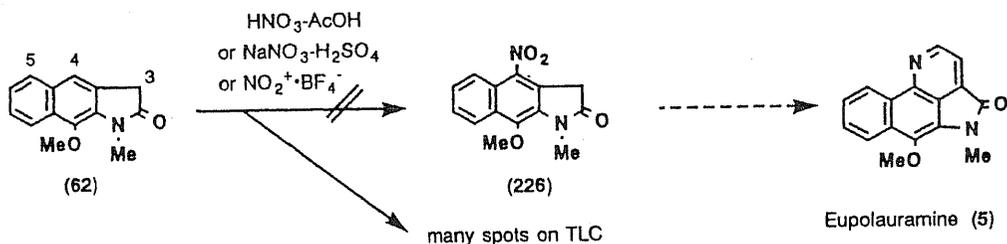


Chart 58

この理由として 2-oxo-benz[f]indole (62) の3位もまた活性で、nitro化試薬によって複雑な反応が起こったものと考えられる。そこでnitro化を行う手順として、benz[f]indole誘導体の4位の反応性が3位より高いうちに行うこととし、2-carboethoxybenz[f]indole (155)、あるいは benz[f]indole-2-carboxylic acid (218) でまず nitro化を行うルートに変更することにした。(Chart 59)

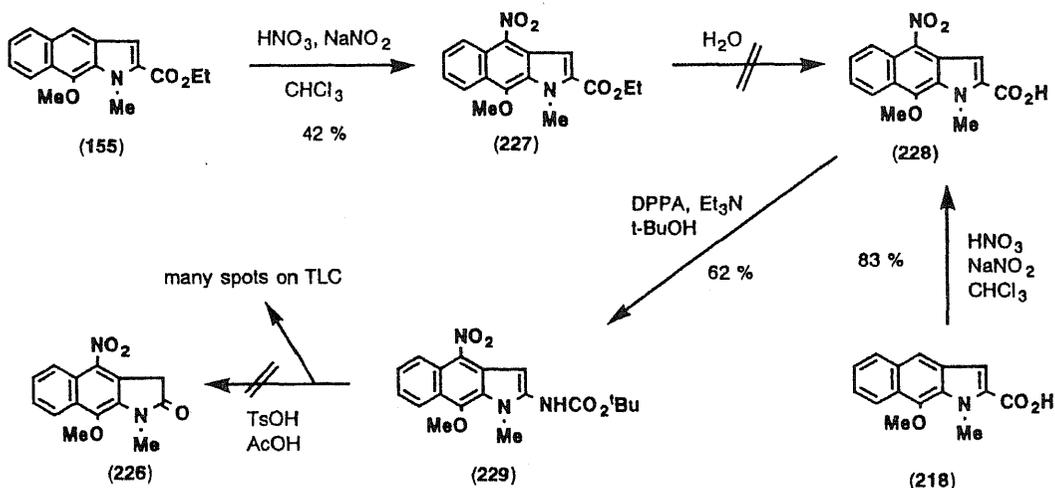


Chart 59

まず 2-carboethoxybenz[f]indole (155) の nitro 化であるが、予想通り 4 位へ反応が進行し 2-carboethoxy-4-nitrobenz[f]indole (227) を得たが、これを 4-nitrobenz[f]indole-2-carboxylic acid (228) に導く目的でアルカリ条件で加水分解を試みたが、分解してしまい 228 に導くことはできなかった。そこで benz[f]indole-2-carboxylic acid (218) について 2-carboethoxybenz[f]indole (155) の場合と同様の条件で nitro 化を行ったところ高収率で目的の 4-nitrobenz[f]indole-2-carboxylic acid (228) を得ることができた。この 4-nitrobenz[f]indole-2-carboxylic acid (228) に対し DPPA を用いた Curtius 転位反応を行うと、4-nitrocarbamate (229) が得られたが、この nitrocarbamate (229) からの 4-nitro-2-oxo-indole (226) への変換には成功しなかった。そこで 4 位の nitro 基を手がかりにして D 環構築のための C<sub>2</sub>-unit を先に導入することにし、それから oxindole 骨格へと変換することにした。

#### 第四節 D環の構築及びC環の変換 (Eupolauramine の全合成の完成)

前節で得られた 4-nitrocarbamate (229) の還元を行い 4-aminocarbamate (230) を得ようとしたが 230 と考えられる化合物は不安定なためか単離できなかった。そこで還元と同時に 2 個分の炭素を導入する目的で glyoxal 存在下に接触還元し閉環体 (231) を得ようとした。(Chart 60) その結果、2つの化合物(231) 及び (232) が得られた。前者(231) は元素分析及び MS より分子式  $C_{21}H_{21}N_3O_3$  を持ち、NMR において pyridine 環に由来するシグナルが  $\delta$  8.19 (1H, d,  $J=5.0$  Hz) 及び  $\delta$  9.12 (1H, d,  $J=5.0$  Hz) に観測された。これらのデータより化合物(231) は C2-unit が導入された後直ちに閉環し、目的とする eupolauramine (5) の基本骨格へ導かれたものと考えられる。

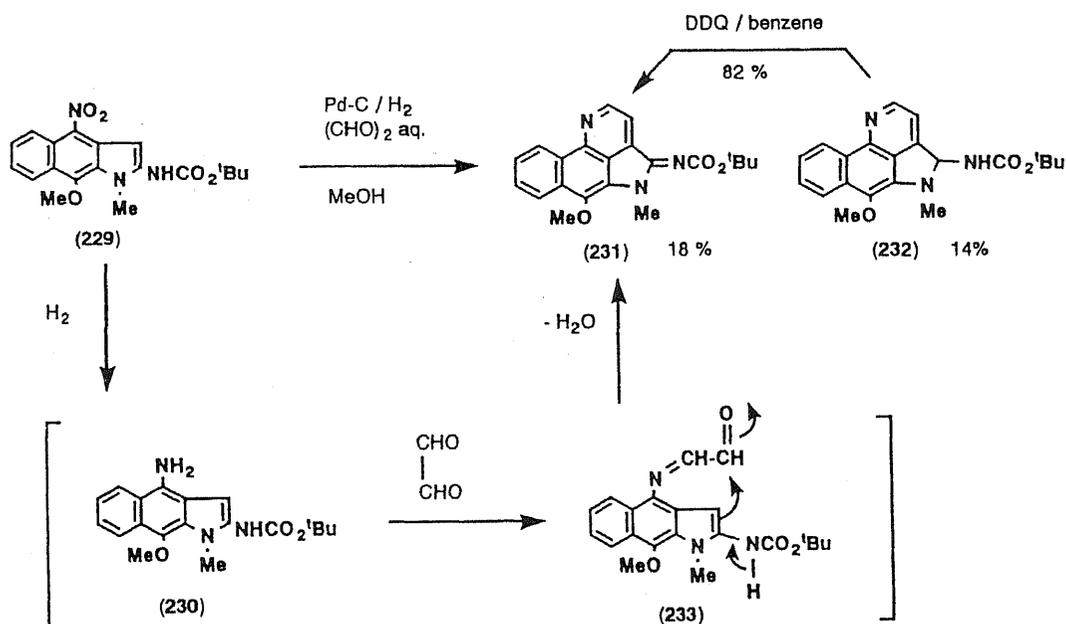


Chart 60

もうひとつの化合物 (232) は MS スペクトルで閉環体 (231) より 2 mass unit 分多い  $m/z$  365 に分子イオンピークが観測され、閉環体 (231) がさらに還元された dihydro 体であることがわかった。その構造は NMR より  $\delta$  5.19 (d,  $J=10$  Hz) に NH,  $\delta$  6.47 (d,  $J=10$  Hz) に 4 位のプロトンが観測されることより、閉環体 (231)

の imine 部分が還元を受けた amine 体 (232) であると推定されたが、不安定なため精製は行わなかった。この amine 体 (232) は DDQ で脱水素することにより先の閉環体 (231) へ導くことができた。この事実より反応生成物を分離精製することなくそのまま脱水素し、nitrocarbamate (229) から 27 % で閉環体 (231) を得ることができた。

こうして得られた閉環体 (231) に対して TsOH-AcOH を用いて *t*-butoxycarbonyl 基の除去と脱炭酸を行い imine (234) に導き、次いで封管中で加水分解を行った結果、目的とする eupolauramine (5) (mp 189-191 °C) を得ることに成功した。ここに合成した eupolauramine (5) は、Taylor 教授より恵与された天然物 (mp 188-190 °C) と全ての点で完全に一致し、*N*-methylpyrrole (214) から 9 工程で通算収率 7 % で得られ、その収率は既に報告されているルート<sup>6, 7, 8, 9, 10</sup>のもの (4.9%-39%) と比較しても遜色がないものであった。(Chart 61)

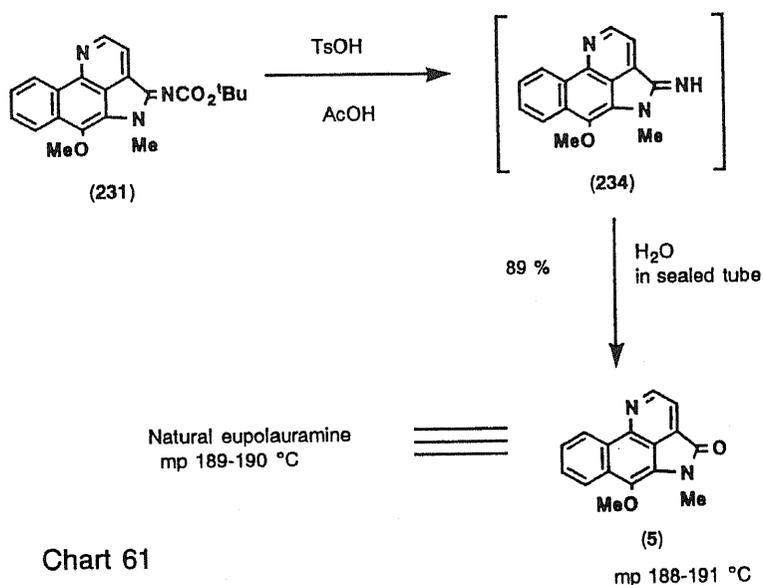


Chart 61

以上著者の行った eupolauramine (5) の全合成は初めてのものではないが、benz-[f]indole 骨格を中心に展開した骨格構築法が他の報告には見られない特徴である。またD環構築の際に非常に反応性の高い ene-diamine の性質が見いだされ、容易に縮合 oxindole 骨格に導くことができた点も注目に値すると思われる。今後は eupolauramine (5) 及び誘導体の薬理作用を検討するために eupolauramine (5) の大量合成と関連化合物の合成を行う予定である。例えば eupolauramine (5) の脱 O-methyl 化体 (55) は quinone-imine (235) との平衡混合物となり、

discorhabdin C (9), isobatzelline (10) 等 (序論参照) との構造的類似性より、その薬理作用に興味を持たれる。(Chart 62)

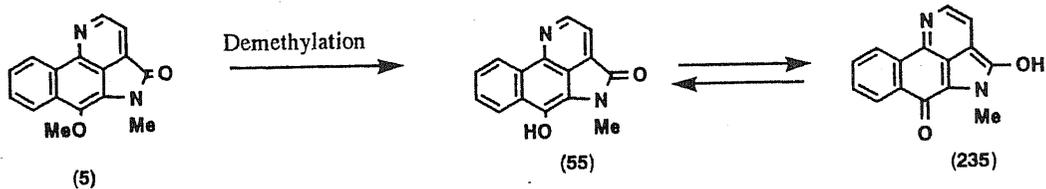
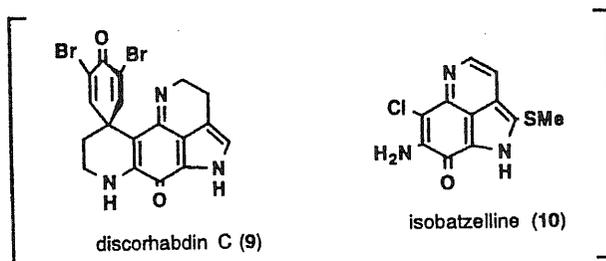


Chart 62



## 第五章 Benz[f]indole の反応性と化学的性質

前章までに当初の目的であった eupolauramine (5) の全合成が完了したが、その合成に至るまでに benz[f]indole 骨格の予想外の反応性や化学的性質に遭遇した。例えば formyl 化や nitro 化では 4 位へ反応が進行し、還元反応では A 環の飽和した tetrahydro 体 (190) が得られた。これらはいずれも 9-methoxybenz[f]indole 誘導体で得られた知見であるが基本骨格となる benz[f]indole (6) や 2-ethoxy-carbonylbenz[f]indole (141) の反応性にも興味を持たれる。Benz[f]indole は linear type の  $14\pi$  電子系の芳香族複素環であるために、電子状態は同じく linear type の多環芳香族炭化水素 anthracene (236) と反応性が類似すると予想される。例えば親電子置換反応での anthracene (236) の反応部位は、9、10 位であり、<sup>45)</sup> これに対応する benz[f]indole (6) の反応部位は 4、9 位になると考えられる。一方 benz[f]indole の B、C 環は indole 骨格を持っているために indole 環 (238) 本来の性質が発現すれば、その 3 位の活性もかなり高いものと考えられる。(Chart 63) そこで benz[f]indole の親電子置換反応における反応性を支配するのが、anthracene 類似体 (ABC 環) としての性質 (4、9 位への反応性) なのか、あるいは indole 骨格 (BC 環) に由来する性質 (3 位への反応性) なのか、どちらであるかを検討することにした。さらに酸化、還元、Diels-Alder 反応、等も併せて行うことにした。

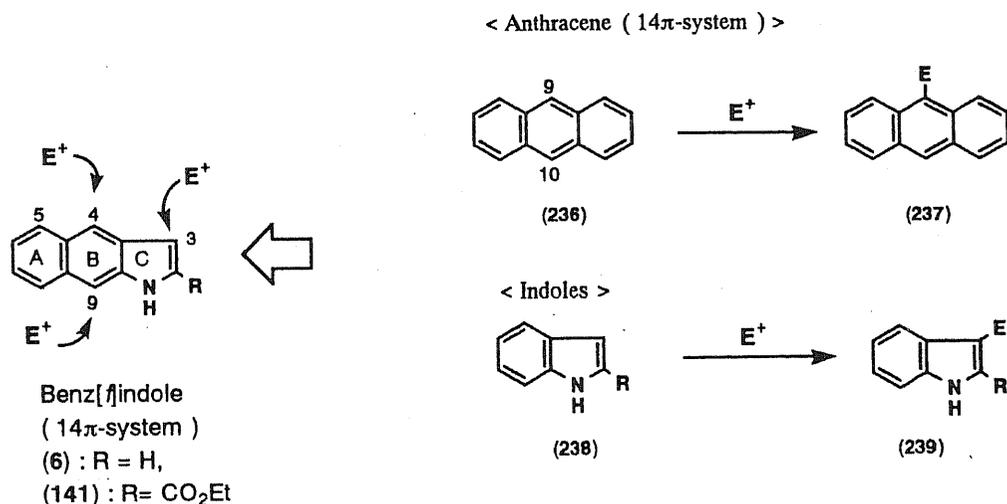


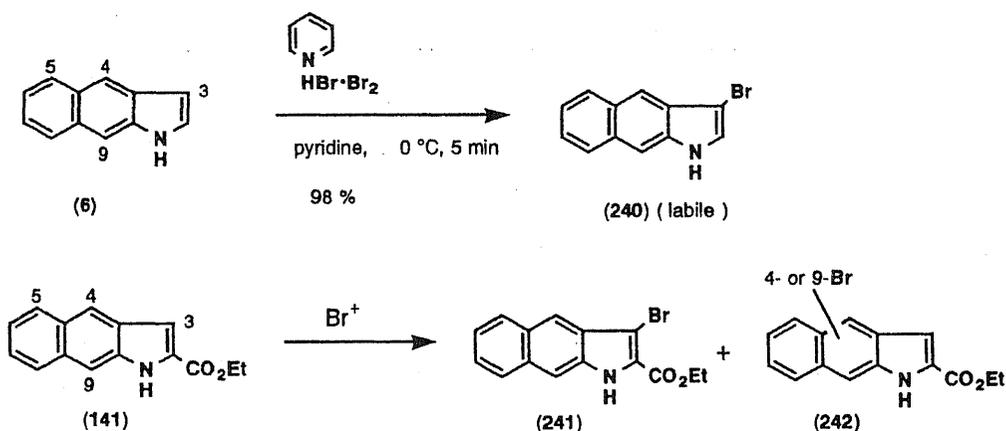
Chart 63

## 第一節 親電子置換反応

第三章第五節で得られている 1*H*-benz[*f*]indole (6), ethyl 1*H*-benz[*f*]indole-2-carboxylate (141) について、bromo 化、acyl 化、nitro 化を行った。

### 第一項 Bromo 化

まず benz[*f*]indole (6) に対して比較的緩和な試薬である pyridinium bromide perbromide/pyridine を用いて bromo 化したところ反応はスムーズに進行し、3 位へ bromo 基が選択的に導入された 3-bromobenz[*f*]indole (240) が高収率で得られた。この試薬を 2-carboethoxybenz[*f*]indole (141) に対して用いたところ同様に 3 位へ選択的に bromo 化が進行した。一方酸性条件である Br<sub>2</sub>/AcOH を用いると benz[*f*]indole (6) では TLC 上多スポットとなり単離できるような生成物は得られなかった。2-Carboethoxybenz[*f*]indole (141) の方もまた反応が複雑となり、3-



Run	Brominating Agent	Temp.	Time	(241) (%)	(242) (%)	Others
1	 / Pyridine HBr·Br <sub>2</sub>	0 °C	30 min	92	—	—
2	Br <sub>2</sub> / AcOH	r. t.	2.5 h	—	14	dibromo compound (243) (49%)

Chart 64

bromo 体 (241) は得られず、位置異性体 (4- あるいは 9-bromo 体) (242) が少量得られた他に、精製困難な dibromo 体 (243) が主生成物となった。これらの結果から benz[f]indole 環の bromo 化では試薬によって生成物が全く異なるものの、pyridinium bromide perbromide/pyridine では両方の benz[f]indole (6, 141) とも 3 位へ選択的に反応が進行したことより、この試薬に対する反応性には indole 環の性質が大きく反映していることがわかった。また 2 位に ester 基が存在しない benz[f]indole 環は酸性条件では不安定で分解し易いこともわかった。(Chart 64)

## 第二項 Acyl 化 ( Vilsmeier formylation, Friedel-Crafts acylation )

まず Vilsmeier 反応であるが benz[f]indole (6) の場合は非常に容易に反応が進行し、選択的に 3-formylbenz[f]indole (244) が高収率で得られた。しかし 2-carboethoxybenz[f]indole (141) ではかなり高温の条件が必要であり、生成物は 3-formyl 体 (245) だけではなく diformyl 体 (246) の生成も認められ、それぞれ同程度の収率 (約 30%) で得られてきた。Diformyl 体 (246) の 2 つの formyl 基のうちひとつは 3 位であり、2 つめの formyl 基は 4 あるいは 9 位と推定された。この位置は anthracene の活性部位 (9、10 位) に相当するので、2-carboethoxybenz[f]indole (141) には indole としての性質の他に anthracene に類似した性質も示すことがわかった。(Chart 65)

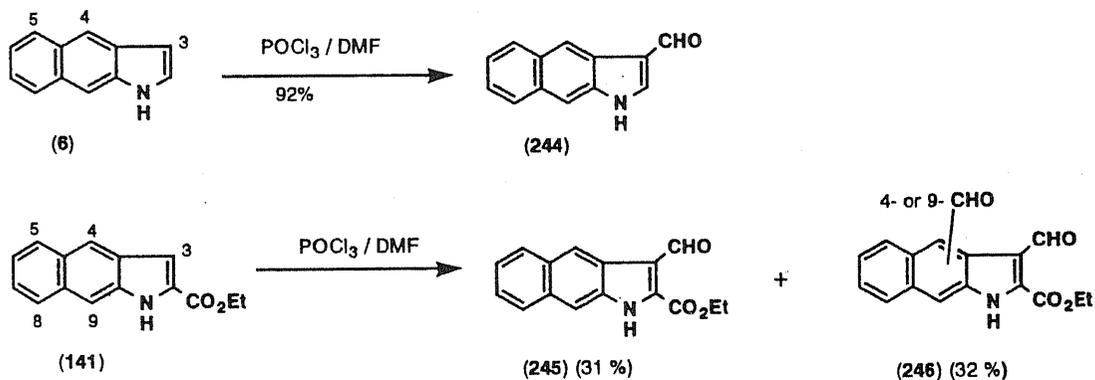


Chart 65

次いで Friedel-Crafts acyl 化を 2-carboethoxybenz[f]indole (141) に対して行った。その反応条件としては村上等<sup>46)</sup> が報告している ethyl indole-2-

carboxylate (185) の acetyl 化の方法に準拠した。反応はスムーズに進行したが、3-acetyl 体 (247) だけではなく 9-acetyl 体 (248) と推定される成績体が 247 と同程度の収率 (約 30 %) で得られ、Vilsmeier 反応と類似の結果を得た。なおこの条件はかなり酸性が強いため、bromo 化の結果より benz[f]indole (6) では分解反応が予想されるので acyl 化は行わなかった。(Chart 66)

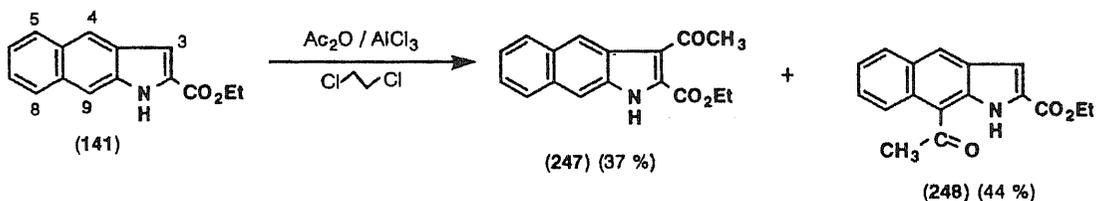


Chart 66

### 第三項 Nitro 化

第四章で述べたように eupolauramine (5) の全合成の際に benz[f]indole-2-carboxylic acid (218) の nitro 化では選択的にかつ高収率で 4-nitro 体 (228) が得られている。そこでこれと同じ条件 (30% HNO<sub>3</sub>/CHCl<sub>3</sub>) で 2-carboethoxybenz[f]indole (141) について反応を行ったが、複雑な反応混合物を与え、唯一得られたのは 9-nitro 体 (249) のみで、しかも低収率であった。一方硝酸-酢酸で反応を行うと主生成物は 4-nitro 体 (250) となったが収率は低く、さらに 9-nitro 体 (249) も副生した。(Table VI)

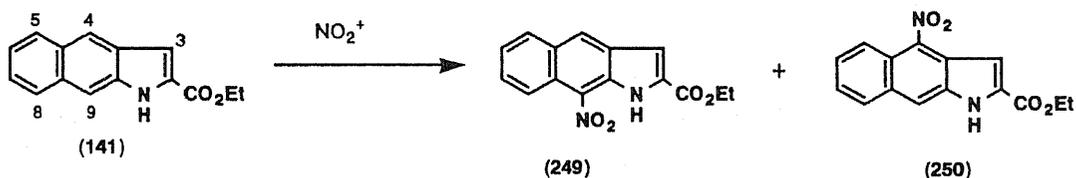


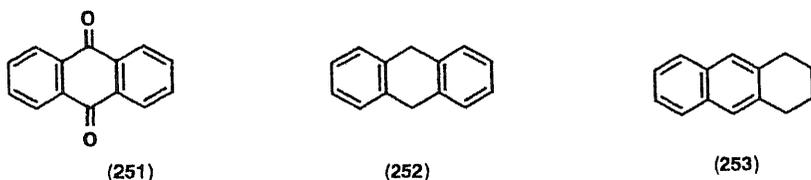
Table VI

Run	Nitrating Agent	Temp.	Time	(249) (%)	(250) (%)
1	30 % HNO <sub>3</sub> / CHCl <sub>3</sub>	r. t.	20 min	19	-----
2	conc.HNO <sub>3</sub> / AcOH	r. t.	45 min	21	35

既に Noland 等<sup>47)</sup> は ethyl indole-2-carboxylate (185) の nitro 化では 4 位への反応が優先することを報告しているが、上記の結果から benz[f]indole 骨格となってもよく類似した性質を保っていることがわかった。第四章で行った 9-methoxy-1-methylbenz[f]indole-2-carboxylic acid (218) の nitro 化が高収率で 4 位へ進行したのは、その para 位に相当する 9 位の methoxy 基の電子供与性のためと考えられる。

## 第二節 酸化及び還元

Indole 類は一般に酸化に対して不安定で pyrrole 環の開裂等が起こるが、anthracene (236) はその 9、10 位が酸化を受けやすく anthraquinone (251) を与えることが知られている。<sup>45)</sup> また、anthracene (236) の還元では用いる試薬によって 9,10-dihydroanthracene (252) あるいは 1,2,3,4-tetrahydroanthracene (253) を与えることが知られている。<sup>48)</sup> これらの知見を基に benz[*f*]-indole の酸化及び還元に対する挙動を調べることにした。



まず酸化反応であるが、2-carboethoxybenz[*f*]indole (141) に対し anthracene (236) から anthraquinone (251) に導いている方法<sup>49)</sup> に従い、 $\text{NaClO}_3\text{-V}_2\text{O}_5$  を用いた。(Chart 67) その結果比較的良好な収率 (44 %) で quinone 体 (197) が得られ、この化合物は第三章第五節で得られている quinone 体 (197) と一致した。この事実より 2-carboethoxybenz[*f*]indole (141) の 4、9 位は酸化され易く anthracene 骨格での活性部位 (9、10 位) に相当する反応性を示すことがわかった。また比較的収率良く quinone 体 (197) が得られたことより 2-carboethoxybenz[*f*]indole (141) の pyrrole 環は酸化反応に対して比較的安定であることが明らかとなった。

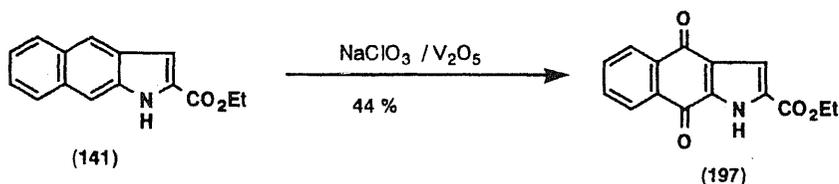


Chart 67

次いで還元反応を行うことにした。第三章第五節で thioketal (188) の脱硫の際に、A 環が飽和した tetrahydrobenz[*f*]indole (190) が得られるという興味ある結果が得られているため、2-carboethoxybenz[*f*]indole (141) に対しても Raney Ni を用いて還元反応を行った。(Chart 68) その結果単一の生成物が得られ、そのものは NMR において  $\delta$  1.66-2.19 及び  $\delta$  2.52-3.28 に各々 4 H分の multiplet を示し、

A 環の飽和した tetrahydro 体 (254) であることがわかった。Anthracene は Na-EtOH を還元剤として用いると 9,10-dihydroanthracene (252) を与えるが、Raney Ni を用いて還元すると 1,2,3,4-tetrahydroanthracene (253) を与えることが知られているので、<sup>48)</sup> benz[f]indole 環は anthracene とよく似た性質を持つことが示された。Tetrahydro 体 (254) は Pd-C を用いた接触還元によっても微量生成したので、benz[f]indole 環の A 環は水素添加によって比較的飽和し易いことが明らかになった。これらの結果から benz[f]indole 環では indole 環 (BC 環) の共役系が安定であることを示しており、興味深い。またこの tetrahydro 体 (254) は DDQ による脱水素によって容易に元の 2-carboethoxybenz[f]indole (141) に戻すことができた。

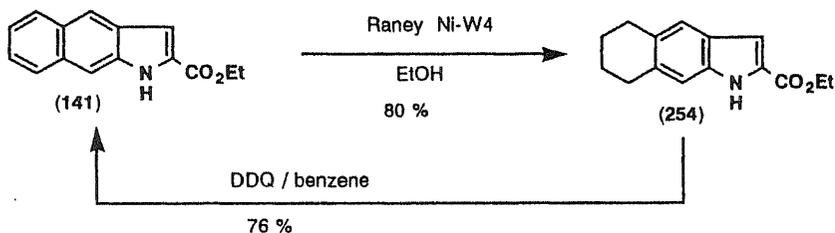


Chart 68

### 第三節 Diels-Alder 反応

前節において酸化反応では B 環の 9、10 位、還元反応では A 環の反応性が高いことがわかったので、benz[*f*]indole 環における電子状態はある程度局在化し孤立二重結合性または diene 性の部分があると推定される。そこで Diels-Alder 反応を行えば diene 性の部分の存在がより明確になると考え、benz[*f*]indole 環に対し 2 種の dienophile を用いて反応を行うことにした。

まず dienophile として dimethyl acetylenedicarboxylate を用い 2-carboethoxybenz[*f*]indole (141) と反応させたが反応が進行しなかったため、次に *N*-methylmaleimide (255) を用いた。Tetralin 中 150 °C で反応を行うと 2 種の化合物 (256a, b) がほぼ同量で得られた。いずれの化合物も MS より *m/z* 350 に分子イオンピークが見られ、NMR より各々 A 環及び 3 位に相当する 5 H 分の芳香族プロトンがあること、脂肪族プロトンが 4 H 分 [256a:  $\delta$  3.22 and 3.27 (each 1H dd,  $J=8$  and 3.5 Hz), 4.80 and 4.85 (each 1H d,  $J=3.5$  Hz), 256b:  $\delta$  3.26 (m), 4.75 and 4.79 (each 1H d,  $J=2.4$  Hz)] 新生したので、各々付加反応が B 環の 4、9 位に起こった立体異性体 (256a, b) であることがわかった。(Chart 69) 2 種の立体異性体がほぼ等量生じたのは、付加の際に dienophile に対し影響を及ぼす A 環、C 環各々の電子状態が同程度であるためと考えられる。Anthracene では Diels-Alder 反応を行うと 9、10 位に付加が進行することがわかっているが、<sup>45)</sup> benz-

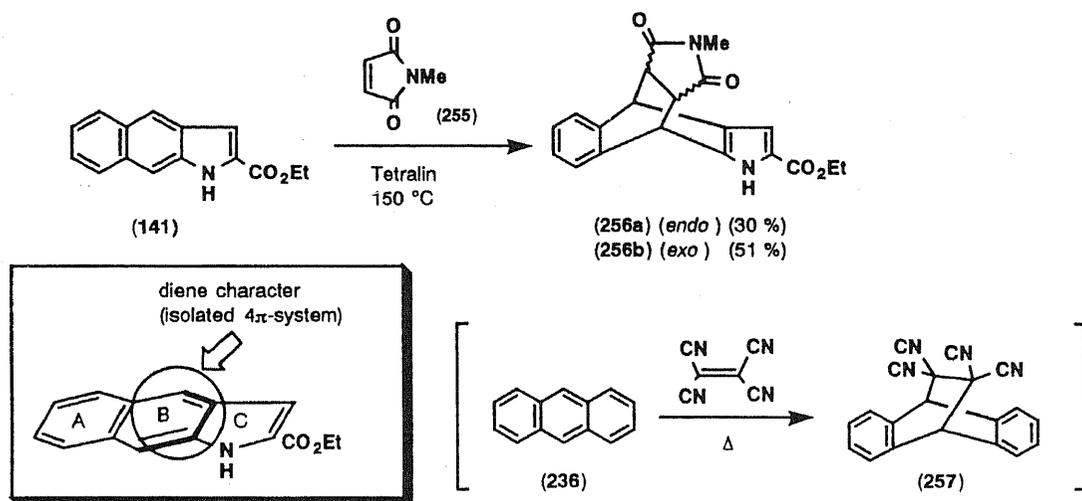


Chart 69

[f]indole 環も相当する位置が diene の性質を示したことになる。なお、同一条件で benz[f]indole (6) について Diels-Alder 反応を行ったが TLC 上多スポットとなり、単離できるものはなかった。

#### 第四節 他の Benzindole 類との反応性の比較

以上のように様々な反応における linear type の benz[*f*]indole の反応性を研究し、新しい知見を得た。ところで benzindole 類にはこの他に angular type の benz[*e*]-, benz[*g*]indole が知られている。同じ  $\pi$  電子系の benzindole としてどのような性質の差があるか 2-carboethoxybenz[*f*]indole (141) ではあまり選択性の無かった formyl 化について比較することにした。

その結果 2 種の angular type の 2-carboethoxybenz[*e*]- (89), 2-carboethoxybenz[*g*]- (126) indole はどちらも選択性良く indole の 3 位に相当する位置が formyl 化され、2-carboethoxybenz[*f*]indole (141) とは異なり indole としての性質が強く現れることがわかった。(Chart 70)

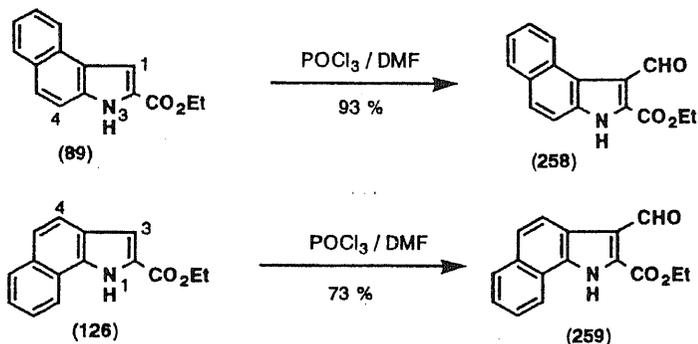


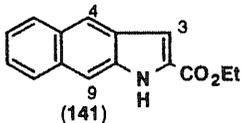
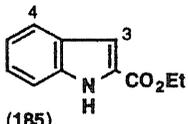
Chart 70

## 第五節 性質のまとめ

以上種々の反応に対する benz[f]indole の反応性を検討してきたが、反応の種類により活性部位が異なることがわかった。例えば同じ親電子置換反応についても反応部位は様々で、母核である ethyl indole-2-carboxylate (185) と比較してみると、いずれの反応も両者類似した反応性を示しているが、acyl 化、nitro 化については benz[f]indole の場合活性部位としてさらに anthracene の性質に由来する 9 位が加わっている。

(Table VII) この性質が顕著に現れたのが Diels-Alder 反応と酸化反応であり、B 環の電子の局在化が示された。さらに還元反応においては A 環の芳香族性が低いことが示された。

Table VII Substituted Position of Indoles

Indole	E <sup>+</sup>	Br <sup>+</sup>	RCO <sup>+</sup>	NO <sub>2</sub> <sup>+</sup>
 <p>(141)</p>		3	3 and 9	4 and 9
 <p>(185)</p>		3 <sup>50)</sup>	3 <sup>46)</sup>	4 <sup>47)</sup>

また種々の反応に対して環を安定させるべく作用する 2 位の ester 基の存在が注目値する。この知見は基本骨格である ethyl indole-2-carboxylate (185) でも同様であり、これまで indole 自身の安定等価体として酸化、強酸条件に用いられてきた。さらにこの ester 基は eupolauramine (5) の全合成の際には oxindole 骨格への変換の手がかりとしての役割を果たし得ることを明かにした。

## 第六章 結 語

以上今まで未知の分野であった benz[*f*]indole について合成法の確立を行い、その応用として天然物 eupolauramine (5) の全合成を完成させることができた。またその化学的性質及び反応性についても新しい知見が多く得られた。以下各章で論述してきた要旨をまとめる。

### 1) Goldsmith 等の実験の再検討 (第三章第二節) :

Eupolauramine (5) の全合成のための母核となる 9-methoxy-1*H*-benz[*f*]indole (61) は Goldsmith 等によって 1-methoxy-2-naphthylhydrazone (63) の Fischer Indolization (F. I.) によって合成されている。しかし石井、村上が見いだしている abnormal Fischer indolization の結果とは異なるので追試を行った。得られた benzindole は 9-methoxybenz[*f*]indole (61) ではなく ethyl 5-chloro-3*H*-benz[*e*]indole-2-carboxylate (85) であることが判明し、Goldsmith 等の報告の誤りを訂正することができた。

### 2) Naphthalene 誘導体からの Benz[*f*]indole 骨格合成ルートの開発の試み (第三章第三節) :

1 位に methoxy 基以外の置換基を持った 2-naphthylhydrazone 類の F. I. を検討した。その結果 methyl 基、chloro 基でも異常閉環反応が進行し benz[*e*]indole の生成のみが認められた。一方 nitro 基では閉環は起こらず 2-naphthylhydrazone の分解にとどまり、1 位置換 2-naphthylhydrazone の F. I. では benz[*f*]indole を合成できないことがわかった。また最近注目を浴びるようになった Hemetsberger 法による 2-naphthylazidoacrylate の閉環反応も検討した。1 位の置換基が methoxy 基の場合、主生成物は nitrile 体 (138) であるが、chloro 基の場合は目的の 4-chlorobenz[*f*]indole (134b) を得ることができた。しかしその収率は極めて低いものであった。

### 3) Benz[*f*]indole 骨格の新しい合成法の開発 (第三章第四節) :

全く発想の異なる合成法として pyrrole 誘導体 (149) から benz[*f*]indole 骨格の構築を行った。その目標化合物として 9-methoxybenz[*f*]indole (61) を選んだ。この化合物は Goldsmith 等が目的としたものであり、かつ eupolauramine (5) 合成の

良い synthon である。

Pyrrole 誘導体 (149) に対し phthalic anhydride を用いた Friedel-Crafts acyl 化を行い、次いで還元後 benzyl 化しこれを閉環した。閉環体 (156) は methyl 化した後、後に述べる方法 (AlCl<sub>3</sub>-benzene) で脱 benzyl 化し、9-methoxybenz[*f*]indole (61) を得た。しかしながら、このものの融点は Goldsmith 等が 61 として報告している融点とは全く異なるものであった。

#### 4) Benz[*f*]indole 骨格構築法の確認 (第三章第五節) :

前述の新しい benz[*f*]indole 骨格の合成ルート上で疑問が持たれる工程を解決した。まず 9-methoxybenz[*f*]indole (186) の 3 位へ formyl 基を導入した後 thioketal 化し、脱硫を行ったところ、A 環の還元も起こり tetrahydro 体 (190) が得られた。この tetrahydro 体 (190) の構造は別途に 3-methylpyrrole (170) から 3-methylbenz[*f*]indole (189) へ導きこれを Raney Ni で還元すると同一生成物 (190) が得られることより確認した。以上のことにより著者が開発した方法は benz[*f*]indole 合成のための確実なルートになることが確認できた。

この方法を応用して無置換 benz[*f*]indole (6)、quinone 体 (193) も合成することができた。

#### 5) 新しい脱 Benzyl 化法の開発 (第三章第六節) :

N-Benzylindole 類の benzyl 基の新しい脱保護法 (AlCl<sub>3</sub>-benzene) の scope and limitation を検討した。その結果 indole 環の 2 位の acyl 基は脱 benzyl 化の必要条件ではなく、また β-carboline, carbazole でも反応が進行することを認めた。さらに benzamide 類 (208i, j, k) でも脱 benzyl 化は進行するが、他の複素環、amide, amine, imide 類では反応が進行しなかった。

#### 6) Euolauramine の全合成 (第四章) :

まず N-methylpyrrole (214) から N,O-dimethylbenz[*f*]indole (155) を合成した。次いで 4 位に nitro 基を導入し、4-nitrobenz[*f*]indole-2-carboxylic acid (228) を Curtius 転位反応で carbamate 体 (229) とした。これを glyoxal 存在下接触還元すると、一挙に D 環の構築まで完了し、carbamate 部位の加水分解を行うことで eupolauramine (5) の全合成に成功した。

7) Benz[f]indole の反応性と化学的性質 (第五章) :

今まで未知であった benz[f]indole の反応性と化学的性質を調べるために、親電子置換反応、酸化、還元、Diels-Alder 反応を行った。その結果 benz[f]indole 環は indole と anthracene と両方の性質を併せ持つことがわかった。

## 謝 辞

終りに臨み、本研究に際し終始ご指導、御鞭撻を賜った東邦大学薬学部村上泰興教授に心から感謝致します。

また種々有益な御助言とご指導を賜った千葉大学薬学部石井永教授、及び石川勉助教授に厚く感謝致します。

さらにNMRを測定していただいた坂本曜子博士、MSスペクトルを測定していただいた、高山光男博士、元素分析をしていただいた仲山（旧姓坂本）祐子氏、石井朋子氏、以上の東邦大学薬学部中央機器室の皆様方に深謝致します。

また研究の一部にご協力いただいた東邦大学薬学部薬品製造学教室の高橋弘幸修士、酒井正博修士、並びに卒業研究生の皆様方に心から御礼申し上げます。さらに適切な御助言をしていただいた薬品製造学教室の横山祐作助教授、また終始御激励していただいた谷正宣助手、鈴木英治助手に深謝致します。

最後に eupolauramine の貴重なサンプルを分与下さったオーストラリア W. C. Taylor 教授、スペクトルデータをお送りくださったアメリカ S. M. Weinreb 教授に感謝致します。

## 実験の部

- mp : 未補正、微量融点測定器（柳本製作所）を使用。
- IR : 島津 400 型を用い、特記しない限り nujol にて測定。
- UV : 日立 340 型にて測定。
- NMR :  $^1\text{H}$ -NMR は日立 R-24B (60 MHz) または日本電子 GX-400 (400 MHz)を用い、 $^{13}\text{C}$ -NMR は日本電子 GX-400 (100.4 MHz)を用いた。溶媒は特記しない限り  $\text{CDCl}_3$ 、内部標準は TMS にて測定。表示は singlet, doublet, double doublet, triplet, double triplet, multiplet, broad, diffused を s, d, dd, t, dt, m, br, dif と略記。NH 及び OH のシグナルは重水添加による消失にて確認。
- MS : 日本電子 JMS-01-SG-2 型及び JMS-D 300 型にて測定。
- $\text{SiO}_2$  : Merck 社製 Art. 7734 Kieselgel (70-230 mesh) を使用。
- TLC : Merck 社製 Art. 5715 を使用し、検出は平井理科製 UV ランプ（短波長：2536 Å 長波長：3650 Å）を用いた。
- 乾燥剤 : 特記しない限り無水  $\text{MgSO}_4$  を使用。
- 比較同定 : IR 及び TLC にて行った。

下記の略語を用いた。

Ethyl acetate (AcOEt), acetic anhydride ( $\text{Ac}_2\text{O}$ ), acetic acid (AcOH), 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (DDQ), N,N-dimethylformamide (DMF), dimethyl sulfoxide (DMSO), polyphosphoric acid (PPA), tetrahydrofuran (THF), p-toluenesulfonic acid (TsOH).

### 第三章 第二節の実験

1-Methoxy-2-naphthylamine (84): 14% NaOH aq. (58 ml) と sodium hypochlorite aq. (35.2 ml, active chlorine atom, 7.8%) の混液に氷冷下 1-methoxy-2-naphthoamide (83) (7.70 g) を滴下する。反応液は氷冷下 30 分攪拌する。過剰の試薬を MeOH で分解した後、0 °C で 1.5 時間、室温で 1 時間、さらに 70 °C で 2 時間攪拌した。さらに 50% NaOH aq. (20 ml) を加え 70 °C で 2.5 時間攪拌した後、過剰の MeOH を留去する。反応混合物を水中に注加し chloroform で抽出。有機層を乾燥し減圧にて留去。残渣はカラムクロマトグラフィー (benzene:AcOEt = 20:1) にて精製し、淡褐色針状晶 (3.67 g, 55%) を得る。MeOH より再結晶し、淡褐色針状晶、mp 50-50.5 °C (lit.<sup>51)</sup> mp 48-49 °C), を得る。IR<sub>Vmax,cm<sup>-1</sup></sub>: 3460 and 3360 (NH).

カラムクロマトグラフィーにおける第二の溶出部より原料の 1-methoxy-2-naphthoamide (83) (1.80 g, 23%) を回収。

Ethyl Pyruvate 2-[(1-Methoxy-2-naphthyl)hydrazone] (63): 1-Methoxy-2-naphthylamine (84) (0.431 g) を dil.EtOH [H<sub>2</sub>O (3 ml)+EtOH (2 ml)] に溶解し conc.HCl (1 ml) 次いで sodium nitrite (0.18 g) を氷冷下加える。得られた diazonium salt を ethyl  $\alpha$ -methylacetoacetate (0.36 ml), 50% KOH aq. (0.9 ml), ice (5 g), EtOH (3 ml) の混液に氷冷下滴下する。反応混合物は 0 °C で 2 時間攪拌後、氷水に注加し ether で抽出する。有機層は乾燥後溶媒を留去する。得られた残渣を EtOH (2.2 ml) に溶解し、H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (0.4 ml) を加え、20 分加熱還流する。反応液を水に注加し ether で抽出。Ether 層は水洗後乾燥し、溶媒を留去する。得られた油状物をカラムクロマトグラフィー (benzene) にて精製。

i) (Z)-Ethyl pyruvate 2-[(1-methoxy-2-naphthyl)hydrazone] [(Z)-(63)]: 初めの溶出部より淡橙色針状晶 (0.260 g, 37%), mp 104-105 °C (hexane より再結晶), を得る。Anal. Calcd C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: C, 67.11; H, 6.34; N, 9.78. Found: C, 67.27; H, 6.22; N, 9.73. IR<sub>Vmax,cm<sup>-1</sup></sub>: 3240 (NH), 1675 (CO). NMR $\delta$ : 1.40 (3H, t, J=7.0 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.24 (3H, s, =CCH<sub>3</sub>), 3.98 (3H, s, OMe), 4.35 (2H, q, J=7.0 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 7.10-8.17 (6H, m, ArH), 12.40 (1H, br s, NH). MS<sub>m/z</sub>: 286 (M<sup>+</sup>, 100 %).

ii) (E)-Ethyl pyruvate 2-[(1-methoxy-2-naphthyl)hydrazone] [(E)-

(63)]: 第二の溶出部より淡褐色プリズム晶 (0.265 g, 37%), mp 104.5-105 °C (hexane より再結晶), を得る。Anal. Calcd C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: C, 67.11; H, 6.34; N, 9.78. Found: C, 67.31; H, 6.29; N, 9.76. IR<sub>Vmax</sub>.cm<sup>-1</sup>: 3325 (NH), 1715 (CO). NMR $\delta$ : 1.40 (3H, t, J=7.0 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.17 (3H, s, =CCH<sub>3</sub>), 3.90 (3H, s, OMe), 4.34 (2H, q, J=7.0 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 7.10-8.10 (6H, m, ArH), 8.25 (1H, br s, NH). MS<sub>m/z</sub>: 286 (M<sup>+</sup>, 100 %).

Fischer Indolization of (Z)-Ethyl Pyruvate 2-[(1-Methoxy-2-naphthyl)hydrazone] [(Z)-63] with HCl/EtOH:

i) Ethyl 5-chloro-3H-benz[e]indole-2-carboxylate (85): HCl ガスを飽和した EtOH (350 ml) に 1-methoxy-2-naphthylhydrazone (63) を溶解させた後、50 分加熱還流する。反応終了後溶媒を留去し、水を加えてから ether 抽出する。有機層は飽和食塩水で洗浄後、乾燥し溶媒を留去する。残渣を EtOH あるいは benzene にて再結晶し、無色針状晶 (0.601 g), mp 232-233 °C, を得る。その母液は溶媒を留去しカラムクロマトグラフィー (benzene:hexane = 5:2) にて精製し、上記物質と同じ結晶 (0.808 g) (total 1.41 g, 74.6%) を得る。Anal. Calcd C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>ClNO<sub>2</sub>: C, 65.82; H, 4.42; Cl, 12.95; N, 5.12. Found: C, 65.55; H, 4.38; Cl, 13.21; N, 5.06. IR<sub>Vmax</sub>.cm<sup>-1</sup>: 3315 (NH), 1695 (CO). NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ : 1.39 (3H, t, J=7.0 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.38 (2H, q, J=7.0 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 7.30-8.61 (6H, m, ArH), 12.28 (1H, br s, NH). MS<sub>m/z</sub>: 227 (100%), 273 (M<sup>+</sup>, 94%), 275 (M<sup>+</sup>+2, 27%).

ii) Ethyl 1-chloro-3H-benz[e]indole-2-carboxylate (86): 上記のカラムクロマトグラフィーにて溶出する第二のフラクションより、無色針状晶 (0.044 g, 2.2%), mp 210.5-213 °C (benzene より再結晶), を得る。Anal. Calcd C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>ClNO<sub>2</sub>: C, 65.82; H, 4.42; N, 5.12. Found: C, 65.85; H, 4.38; N, 5.19. IR<sub>Vmax</sub>.cm<sup>-1</sup>: 3300 (NH), 1685 (CO). NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ : 1.45 (3H, t, J=8.0 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.46 (2H, q, J=8.0 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 7.35-8.12 (5H, m, ArH), 9.01 (1H, m, ArH), 12.54 (1H, br s, NH). MS<sub>m/z</sub>: 227 (100%), 273 (M<sup>+</sup>, 71%), 275 (M<sup>+</sup>+2, 24%).

Ethyl 5-Chloro-1-dimethylaminomethyl-3H-benz[e]indole-2-carboxylate (88): 5-Chlorobenz[e]indole (85) (0.200 g), 40% Me<sub>2</sub>NH aq.(0.25 ml), 37% HCHO aq.(0.20 ml), AcOH (2 ml) の混合液を 100 °C で 5

時間加熱攪拌。反応終了後、水(3 ml) で希釈し生じた沈澱をろ過して除き、ろ液を濃アンモニア水にてアルカリ性とする。生じた沈澱をろ過し水洗する。粗結晶を EtOH より再結晶し、無色針状晶 (0.203 g, 84%), mp 188-190 °C, を得る。 Anal. Calcd  $C_{18}H_{19}ClN_2O_2$ : C, 65.35; H, 5.79; N, 8.47. Found: C, 64.89; H, 5.74; N, 8.20. IR<sub>vmax</sub>.  $cm^{-1}$ : 3290 (NH), 1660 (CO). NMR $\delta$ : 1.45 (3H, t,  $J=8.0$  Hz,  $CH_2CH_3$ ), 2.37 (6H, s, NMe<sub>2</sub>), 4.14 (2H, s, ArCH<sub>2</sub>), 4.44 (2H, q,  $J=8.0$  Hz,  $OCH_2CH_3$ ), 7.30-7.80 (3H, m, ArH), 8.17-8.42 (1H, m, ArH), 8.53-8.75 (1H, m, ArH), 9.30 (1H, br s, NH). MS $m/z$ : 315 (100%), 330 ( $M^+$ , 49%), 332 ( $M^++2$ , 15%).

Dechlorination of 5-Chlorobenz[e]indole (85) [Ethyl 3H-Benz-e]indole-2-carboxylate (89)]: 5-Chlorobenz[e]indole (85) (0.137 g), CaO (0.220 g), 10% Pd/C (0.1 g), EtOH (40 ml) の混液を室温常圧下で接触還元を行う。反応終了後無機物をろ過して除き溶媒を留去する。残渣は chloroform に溶解し水洗後乾燥。溶媒を留去し得られた残渣を再結晶し、無色微細針状晶 (0.097 g, 81%), mp 163-165 °C (EtOH), を得る。 IR<sub>vmax</sub>. $cm^{-1}$ : 3280 (NH), 1690 (CO). NMR $\delta$ : 1.54 (3H, t,  $J=7.0$ Hz,  $CH_2CH_3$ ), 4.51 (2H, q,  $J=7.0$  Hz,  $OCH_2CH_3$ ), 7.20-8.40 (7H, m, ArH), 9.65 (1H, br s, NH).

本物質は以下に示す Reissert 法による別途合成品 (89) と一致した。

Ethyl 3H-Benz[e]indole-2-carboxylate (89): Ethyl (2-nitro-1-naphthyl)pyruvate (mp 104-109 °C) (90)<sup>52)</sup> (0.135 g), EtOH (3 ml), AcOEt (2 ml) の混液に Raney Ni-W4 (wet volume 6.5 ml) を加え、80 °C で 1 時間加熱還流。反応終了後触媒を除き溶媒を留去し残渣をカラムクロマトグラフィー (benzene: AcOEt = 10:1) にて精製し、無色針状晶 (0.036 g, 32%), mp 166.5-168 °C (EtOH より再結晶) (lit.<sup>11)</sup> mp 164-165 °C), を得る。 Anal. Calcd  $C_{15}H_{13}NO_2$ : C, 75.30; H, 5.48; N, 5.85. Found: C, 75.09; H, 5.43; N, 5.75.

4-Chloro-2-naphthylamine (92): 1-Chloro-3-nitronaphthalene<sup>53)</sup> (1.04 g), AcOH-H<sub>2</sub>O (10 ml, 4:1, v/v) の溶液に 16% TiCl<sub>3</sub> solution (22.5 ml) を室温で滴下する。7 分間攪拌の後反応液を 15% NaOH aq. にてアルカリ性とし、methylene chloride-MeOH (95:5, v/v) で抽出。有機層は水洗後乾燥し溶媒を留去す

る。得られた残渣を benzene-hexane より再結晶し淡褐色針状晶 (0.837 g, 94%), mp 67-68.5 °C (lit.<sup>53</sup>) mp 68 °C), を得る。IR<sub>vmax.cm<sup>-1</sup></sub>: 3400 and 3310 (NH). NMR $\delta$ : 3.67 (2H, br s, NH<sub>2</sub>), 6.82 (1H, d, *J*=2.0 Hz, C<sub>1</sub>-H), 7.00 (1H, d, *J*=2.0 Hz, C<sub>3</sub>-H), 7.16-8.14 (4H, m, ArH).

(E)-Ethyl Pyruvate 2-[(4-Chloro-2-naphthyl)hydrazone] (91): 4-Chloro-2-naphthylamine (92) (0.584 g), dil.HCl [conc.HCl (1.15 ml) +H<sub>2</sub>O (5.0 ml)] の溶液に NaNO<sub>2</sub> (0.234 g) を氷冷下加えジアゾ化する。この溶液を ethyl  $\alpha$ -methylacetoacetate (0.498 g), 50% KOH aq. (1.0 ml), EtOH (5.0 ml) の混液に氷冷下滴下する。室温で 2 時間攪拌した後水に注加し ether にて抽出。有機層は乾燥後溶媒を留去。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (AcOEt: hexane = 1:5) にて精製し淡赤色針状晶 (0.429 g, 45%), mp 135-136 °C (AcOEt-hexane より再結晶), を得る。Anal. Calcd C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: C, 61.97; H, 5.20; N, 9.63. Found: C, 61.87; H, 5.08; N, 9.41. IR<sub>vmax.cm<sup>-1</sup></sub>: 3305 (NH), 1705 (CO). NMR $\delta$ : 1.41 (3H, t, *J*=7.0 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.13 (3H, s, =CCH<sub>3</sub>), 4.34 (2H, q, *J*=7.0 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 7.20-8.22 (6H, m, ArH), 7.82 (1H, br s, NH). MS<sub>m/z</sub>: 175 (100%), 290 (M<sup>+</sup>, 68%), 292 (M<sup>+</sup>+2, 24%).

Fischer Indolizatin of (E)-Ethyl Pyruvate 2-[(4-Chloro-2-naphthyl)hydrazone (91) [Ethyl 5-Chloro-3H-benz[e]indole-2-carboxylate (85)]: 4-Chloro-2-naphthylhydrazone (91) (0.198 g), EtOH (40 ml) の混液を氷冷下塩酸ガスで飽和させる。その後塩酸ガスを通じながら 9.5 時間加熱還流する。反応終了後溶媒を留去し、得られた残渣を ether に溶解し水洗後乾燥し溶媒を留去。残渣はカラムクロマトグラフィー (AcOEt:hexane = 1:10) にて精製し淡褐色針状晶 (0.088 g, 47%), mp 233.5-234.5 °C (AcOEt-hexane より再結晶), を得る。Anal. Calcd C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>ClNO<sub>2</sub>: C, 65.82; H, 4.42; N, 5.12. Found: C, 65.75; H, 4.15; N, 4.91. IR<sub>vmax.cm<sup>-1</sup></sub>: 3290 (NH), 1685 (CO).

この化合物は 1-methoxy-2-naphthylhydrazone (63) の F. I. から得られた 5-chlorobenz[e]indole (85) と一致した。

Dechlorination of Ethyl 1-Chloro-3H-benz[e]indole-2-carboxylate (86) [Ethyl 3H-Benz[e]indole-2-carboxylate (89)]: 1-Chlorobenz[e]indole (86) (0.060 g), 10% Pd-C (0.068 g), CaO (0.084 g), EtOH

(100 ml) の混液を常圧下 70 °C、2 時間接触還元を行う。反応終了後触媒をろ過して除き、ろ液は溶媒を留去する。残渣を chloroform にて抽出し水洗後乾燥し溶媒を留去。得られた結晶を AcOEt-hexane より再結晶し、無色針状晶 (0.035 g, 67%), mp 167.5-168.5 °C, を得る。IR<sub>vmax</sub>.cm<sup>-1</sup>: 3280 (NH), 1685 (CO)。

本物質は Reissert 法によって合成した benz[e]indole (89) に一致した。

Ethyl 3-Chloronaphthalene-2-carbamate (101): Ethyl 3-amino-2-naphthoate<sup>54)</sup> から誘導される 3-chloro-2-naphthoic acid (100) (2.17 g), dioxane (40 ml) の溶液に diphenyl phosphorazidate (DPPA)<sup>44)</sup> (3.5 ml), Et<sub>3</sub>N (2.94 ml) を加える。反応液は室温で 2 時間攪拌後、無水 EtOH (6.08 ml) を加え、2 時間加熱還流する。反応終了後溶媒を減圧にて留去し、残渣を benzene (500 ml) に溶解する。有機層を 5% citric acid, 5% NaHCO<sub>3</sub> aq. にて洗浄後、乾燥し溶媒を留去。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (ether:hexane = 1:10) にて精製し、無色針状晶 (2.11 g, 81%), mp 110-111.5 °C (AcOEt-hexane より再結晶), を得る。Anal. Calcd C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>ClNO<sub>2</sub>: C, 62.53; H, 4.84; N, 5.61. Found: C, 62.43; H, 4.78; N, 5.39. IR<sub>vmax</sub>.cm<sup>-1</sup>: 3290 (NH), 1698 (CO). NMR $\delta$ : 1.35 (3H, t, J=7.5 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.26 (2H, q, J=7.5 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 7.10-7.90 (5H, m, ArH and NH), 7.76 (1H, s, C<sub>1</sub>-H), 8.53 (1H, s, C<sub>4</sub>-H). MS<sub>m/z</sub>: 249 (M<sup>+</sup>, 100%), 251 (M<sup>+</sup>+2, 32%).

3-Chloro-2-naphthylamine (102): Naphthalenecarbamate (101) (1.51 g), EtOH (60 ml), KOH (4.05 g) の溶液を 7 時間加熱還流。溶媒を減圧下ほぼ留去し、10% HCl にて酸性とし 10 分間攪拌し次いで 10% NaOH にてアルカリ性とし ether にて抽出。有機層は乾燥後溶媒を留去し得られた残渣を AcOEt-hexane より再結晶し、無色板状晶 (1.07 g, 99.5%), mp 178-179.5 °C (lit.<sup>55)</sup> mp 169-171 °C), を得る。Anal. Calcd C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>ClN: C, 67.62; H, 4.54; N, 7.89. Found: C, 67.51; H, 4.40; N, 7.63. IR<sub>vmax</sub>.cm<sup>-1</sup>: 3450 and 3355 (NH). NMR $\delta$ : 4.17 (2H, br s, NH), 7.00 (1H, s, C<sub>1</sub>-H), 7.00-7.80 (4H, m, ArH). MS<sub>m/z</sub>: 177 (M<sup>+</sup>, 100%), 179 (M<sup>+</sup>+2, 39%).

Ethyl Pyruvate 2-[(3-Chloro-2-naphthyl)hydrazone] (103): 3-Chloro-2-naphthylamine (102) (0.810 g), dil.HCl [conc.HCl (1.59 ml)

+ H<sub>2</sub>O (10 ml)] の混液に NaNO<sub>2</sub> (0.324 g) を加えジアゾ化する。得られたジアゾニウム塩を ethyl α-methylacetoacetate (0.657 g), EtOH (5.0 ml), 10M KOH aq. (2.2 ml) の混液に氷冷下滴下する。滴下終了後 0 °C で 30 分、室温で 2 時間攪拌し氷水に注加し ether で抽出。Ether 層を水洗後乾燥し溶媒を留去。得られた油状物をカラムクロマトグラフィー (benzene) にて精製。

i) (Z)-Ethyl pyruvate 2-[(3-chloro-2-naphthyl)hydrazone] [(Z)-103]: 初めの溶出部より淡黄色針状晶(0.171 g, 13%), mp 109.5-110.5 °C (hexane より再結晶), を得る。Anal. Calcd C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: C, 61.97; H, 5.20; N, 9.63. Found: C, 61.61; H, 5.15; N, 9.34. IR<sub>vmax</sub>.cm<sup>-1</sup>: 3220 (NH), 1673 (CO). NMRδ: 1.37 (3H, t, J=7.0 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.22 (3H, s, =CCH<sub>3</sub>), 4.30 (2H, q, J=7.0 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 7.17-7.99 (4H, m, ArH), 7.74 (1H, s, C<sub>4</sub>- or C<sub>1</sub>-H), 7.86 (1H, s, C<sub>4</sub>- or C<sub>1</sub>-H), 12.33 (1H, br s, NH). MSm/z: 175 (100%), 290 (M<sup>+</sup>, 92%), 292 (M<sup>+</sup>+2, 30%).

ii) (E)-Ethyl pyruvate 2-[(3-chloro-2-naphthyl)hydrazone] [(E)-103]: 第二の溶出部より暗赤色プリズム晶(0.595 g, 45%), mp 99-101.5 °C (AcOEt-hexane より再結晶), を得る。Anal. Calcd C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: C, 61.97; H, 5.20; N, 9.63. Found: C, 62.06; H, 5.28; N, 9.64. IR<sub>vmax</sub>.cm<sup>-1</sup>: 3345 (NH), 1720 (CO). NMRδ: 1.42 (3H, t, J=7.0 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.19 (3H, s, =CCH<sub>3</sub>), 4.36 (2H, q, J=7.0 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 7.20-7.85 (4H, m, ArH), 7.77 (1H, s, C<sub>4</sub>- or C<sub>1</sub>-H), 7.93 (1H, s, C<sub>4</sub>- or C<sub>1</sub>-H), 8.18 (1H, br s, NH). MSm/z: 175 (100%), 290 (M<sup>+</sup>, 82%), 292 (M<sup>+</sup>+2, 32%).

Ethyl 4-Chloro-3H-benz[e]indole-2-carboxylate (99): (E)-3-Chloro-2-naphthylhydrazone [(E)-103] (0.207 g), AcOH (5 ml), ZnCl<sub>2</sub> (0.700 g) の混液を 50-60 °C で 6 時間、次いで 100 °C で 4 時間加熱攪拌する。反応終了後水に注加し、ether 抽出。有機層は乾燥後溶媒を留去し残渣をカラムクロマトグラフィー (AcOEt:hexane = 1:4) にて精製し赤色針状晶 (0.146 g, 75%), mp 209.5-210.5 °C (AcOEt-hexane より再結晶), を得る。Anal. Calcd C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>ClNO<sub>2</sub>: C, 65.82; H, 4.42; N, 5.12. Found: C, 65.65; H, 4.22; N, 5.11. IR<sub>vmax</sub>.cm<sup>-1</sup>: 3285 (NH), 1705 (CO). NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 1.40 (3H, t, J=7.0 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.38 (2H, q, J=7.0 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 7.35-8.50 (6H, m, ArH), 12.37 (1H, br s, NH). MSm/z: 227 (100%), 273 (M<sup>+</sup>, 77%), 275 (M<sup>+</sup>+2, 35%).

Dechlorination of Ethyl 4-Chloro-3H-benz[e]indole-2-carboxylate

(99) [Ethyl 3H-Benz[e]indole-2-carboxylate (89)]: 4-Chlorobenz[e]-indole (99) (0.030 g), 10% Pd-C (0.034 g), CaO (0.042 g), EtOH (100 ml) の混液を常温常圧下で接触還元を行う。13 時間攪拌の後無機物をろ過して除き、ろ液は溶媒を留去する。得られた残渣はカラムクロマトグラフィー (AcOEt:hexane = 1:10) にて精製し、初めの溶出部より原料 (99) (0.005 g, 17%) を得る。第二の溶出部より無色針状晶 (0.009 g, 35%), mp 165-166 °C (AcOEt-hexane より再結晶), を得る。

本物質は Reissert 法によって合成した benz[e]indole (89) に一致した。

Ethyl Pyruvate 2-[(2-Naphthyl)hydrazone] (93): 2-Naphthylamine (2.87 g), dil.HCl [conc.HCl (8 ml) + H<sub>2</sub>O (8 ml)] の混液を NaNO<sub>2</sub> (1.40 g) にてジアゾ化する。得られたジアゾニウム塩溶液を ethyl  $\alpha$ -methylacetoacetate (2.75 ml), 50% KOH aq. (6.8 ml), ice (40 g), EtOH (20 ml) の混液に氷冷下滴下する。反応液を 0 °C で 1.5 時間攪拌した後、水に注加し ether にて抽出。Ether 層は水洗後乾燥し溶媒を留去。得られた油状物はカラムクロマトグラフィー (benzene) にて精製。

i) (Z)-Ethyl pyruvate 2-[(2-naphthyl)hydrazone] [(Z)-93]: 初めの溶出部より淡橙色プリズム晶 (0.70 g, 14%), mp 80-81.5 °C (hexane より再結晶), を得る。Anal. Calcd C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: C, 70.29; H, 6.29; N, 10.93. Found: C, 70.32; H, 6.49; N, 10.89. IR<sub>vmax</sub>.cm<sup>-1</sup>: 3260 (NH), 1680 (CO). NMR $\delta$ : 1.43 (3H, t, J=7.0 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.28 (3H, s, =CCH<sub>3</sub>), 4.34 (2H, q, J=7.0 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 7.22-7.90 (7H, m, ArH), 12.18 (1H, br s, NH). MS<sub>m/z</sub>: 141 (100%), 256 (M<sup>+</sup>, 62%).

ii) (E)-Ethyl pyruvate 2-[(2-naphthyl)hydrazone] [(E)-93]: 第二の溶出部より淡橙色針状晶 (2.27 g, 44%), mp 136.5-137 °C (benzene-hexane より再結晶), を得る。Anal. Calcd C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: C, 70.29; H, 6.29; N, 10.93. Found: C, 70.45; H, 6.20; N, 11.02. IR<sub>vmax</sub>.cm<sup>-1</sup>: 3250 (NH), 1700 (CO). NMR $\delta$ : 1.37 (3H, t, J=7.0 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.10 (3H, s, =CCH<sub>3</sub>), 4.31 (2H, q, J=7.0 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 7.17-7.90 (7H, m, ArH), 7.84 (1H, br s, NH). MS<sub>m/z</sub>: 141 (100%), 256 (M<sup>+</sup>, 64%).

Fischer Indolization of Ethyl Pyruvate 2-[(2-Naphthyl)hydrazone]  
[(E)-93] [Ethyl 3H-Benz[e]indole-2-carboxylate (89)]: (E)-2-Naphthylhydrazone [(E)-93] (2.00 g), sat.HCl/EtOH (50 ml) の混液を文献<sup>11)</sup>に従い反応させる。粗結晶を EtOH より再結晶し無色針状晶 (1.77 g, 95%), mp 167-168 °C (lit.<sup>11)</sup> mp 164-165 °C), を得る。Anal. Calcd C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub>: C, 75.30; H, 5.48; N, 5.85. Found: C, 75.07; H, 5.22; N, 6.00.

本化合物は Reissert 反応により合成した benz[e]indole (89) と一致した。

Chlorination of Ethyl 3H-Benz[e]indole-2-carboxylate (89) [Ethyl 1-Chloro-3H-benz[e]indole-2-carboxylate (86)]: 3H-Benz[e]indole (89) (0.400 g), benzene (40 ml) の溶液に SO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.129 ml) を滴下し、室温で 6 時間攪拌する。減圧留去し得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (AcOEt:hexane = 1:10) にて精製し無色針状晶 (0.350 g, 77%), mp 213.5-214.5 °C (AcOEt-hexane より再結晶), を得る。Anal. Calcd C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>ClNO<sub>2</sub>: C, 65.82; H, 4.42; N, 5.12. Found: C, 65.58; H, 4.32; N, 5.08. IR<sub>ν</sub>max.cm<sup>-1</sup>: 3290 (NH), 1675 (CO).

本化合物は 1-methoxy-2-naphthylhydrazone (63) の F. I. より得られている 1-chlorobenz[e]indole (86) と一致した。

### 第三章 第三節の実験

(Z)-Ethyl Pyruvate 2-(1-Methyl-2-naphthyl)hydrazone (107a): 1-Methyl-2-naphthylamine (108a)<sup>56)</sup> (6.179 g), H<sub>2</sub>O (45 ml), conc.HCl (15 ml) の混液に sodium nitrite (2.71 g) を氷冷下加えジアゾ化する。得られたジアゾニウム塩を ethyl  $\alpha$ -methylacetoacetate (5.62 g), 50% KOH aq. (20 ml), EtOH (50 ml) の混液にアルカリ性を保ちながら氷冷下滴下する。反応混合物は 0 °C で 1 時間攪拌後、氷水に注加し ether で抽出する。有機層は水洗後乾燥し溶媒を留去する。得られた残渣を EtOH (120 ml) に溶解しリン酸 (9 ml) を加え 30 分加熱還流する。反応液を氷水に注加し、ether で抽出する。有機層を水洗後乾燥し溶媒を留去する。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (benzene:AcOEt = 10:1) にて精製し、黄色針状晶 (3.98 g, 38%), mp 108-109 °C (hexane より再結晶), を得る。Anal. Calcd C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: C, 71.09; H, 6.71; N, 10.36. Found: C, 71.03; H, 6.68; N, 10.38. IR<sub>vmax</sub>.cm<sup>-1</sup>: 3250 (NH), 1680 (CO). NMR $\delta$ : 1.35 (3H, t, J=7 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.20 (3H, s, ArCH<sub>3</sub>), 2.41 (3H, s, =CCH<sub>3</sub>), 4.28 (2H, q, J=7 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 7.10-8.10 (6H, m, ArH), 12.38 (1H, br s, NH). MSm/z: 155 (100%), 270 (M<sup>+</sup>, 98%).

Ethyl Pyruvate 2-(1-Chloro-2-naphthyl)hydrazone (107b): 1-Chloro-2-naphthylamine (108b)<sup>57)</sup> (1.776 g), EtOH (20 ml) の溶液に conc.HCl (2.75 ml), isoamyl nitrite (1.44 ml) を氷冷下加える。得られたジアゾニウム塩を ethyl  $\alpha$ -methylacetoacetate (1.44 ml), ice (18 g), 50% KOH aq. (8 ml), EtOH (8 ml) の混液にアルカリ性を保ちながら氷冷下滴下する。反応混合物は室温で 1 時間攪拌後、氷水に注加し ether で抽出する。有機層は水洗後乾燥し溶媒を留去する。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (benzene) にて精製し、2つのフラクションに分離する。

i) (Z)-1-Chloro-2-naphthylhydrazone [(Z)-(107b)]: 初めの溶出部より橙色針状晶 (0.566 g, 20%), mp 114-116 °C (hexane-benzene より再結晶), を得る。Anal. Calcd C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: C, 61.97; H, 5.20; N, 9.63. Found: C, 62.05; H, 5.26; N, 9.50. IR<sub>vmax</sub>.cm<sup>-1</sup>: 3225 (NH), 1690 (CO). NMR $\delta$ : 1.35 (3H, t, J=7 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.19 (3H, s, =CCH<sub>3</sub>), 4.31 (2H, q, J=7 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 7.19-8.23 (6H, m, ArH), 12.50 (1H, br s, NH). MSm/z: 149 (100%), 290 (M<sup>+</sup>, 72%), 292 (M<sup>+</sup>+2, 32%).

ii) (E)-1-Chloro-2-naphthylhydrazone [(E)-(107b)]: 第二の溶出部より赤紫色板状晶 (0.673 g, 23%), mp 132-134 °C (hexane-AcOEt より再結晶), を得る。 Anal. Calcd  $C_{15}H_{15}ClN_2O_2$ : C, 61.97; H, 5.20; N, 9.63. Found: C, 61.58; H, 5.24; N, 9.41.  $IR_{\nu_{max}, cm^{-1}}$ : 3310 (NH), 1670 (CO).  $NMR\delta$ : 1.38 (3H, t,  $J=8$  Hz,  $CH_2CH_3$ ), 2.15 (3H, s,  $=CCH_3$ ), 4.32 (2H, q,  $J=8$  Hz,  $OCH_2CH_3$ ), 7.18-8.16 (6H, m, ArH), 8.35 (1H, br s, NH).  $MSm/z$ : 149 and 175 (100%), 290 ( $M^+$ , 78%), 292 ( $M^+2$ , 28%).

(Z)-Ethyl Pyruvate 2-(1-Nitro-2-naphthyl)hydrazone [(Z)-(107c)]: 1-Nitro-2-naphthylamine (108c)<sup>58)</sup> (0.565 g),  $CH_3CN-H_2O$  (2:1, v/v) (45 ml), *p*-TsOH (2.381 g) の混液に sodium nitrite (0.217 g) を氷冷下加えジアゾ化する。得られたジアゾニウム塩を ethyl  $\alpha$ -methylacetoacetate (0.42 ml), ice (2.7 g), 50% KOH aq. (0.25 ml),  $CH_3CN-H_2O$  (2:1) (2.3 ml) の混液に中性から弱アルカリ性を保ちながら氷冷下滴下する。反応混合物は 0 °C で 1.5 時間攪拌後、氷水に注加し ether で抽出する。有機層は水洗後乾燥し溶媒を留去する。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (hexane:AcOEt = 10:1) にて精製し、黄色針状晶 (0.253 g, 28%), mp 150-153 °C (hexane-AcOEt より再結晶), を得る。 Anal. Calcd  $C_{15}H_{15}N_3O_4$ : C, 59.80; H, 5.02; N, 13.95. Found: C, 59.46; H, 4.93; N, 13.71.  $IR_{\nu_{max}, cm^{-1}}$ : 3340 (NH), 1690 (CO).  $NMR\delta$ : 1.40 (3H, t,  $J=8$  Hz,  $CH_2CH_3$ ), 2.21 (3H, s,  $=CCH_3$ ), 4.36 (2H, q,  $J=8$  Hz,  $OCH_2CH_3$ ), 7.15-8.63 (6H, m, ArH), 10.85 (1H, br s, NH).  $MSm/z$ : 270 ( $M^+$ , 100%).

(E)-Ethyl Pyruvate 2-(1-Chloro-2-naphthyl)hydrazone [(E)-(107b)]: 1-Nitro-2-naphthylamine (108c) (0.565 g), EtOH (5 ml), conc.HCl (1.1 ml) の混液に isoamyl nitrite (0.42 ml) を氷冷下 1 時間で加えジアゾ化する。得られたジアゾニウム塩を ethyl  $\alpha$ -methylacetoacetate (0.42 ml), ice (3.7 g), 50%KOH aq. (0.25 ml) の混液に弱アルカリ性を保ちながら氷冷下滴下する。反応混合物は 0 °C で 1.5 時間攪拌後、氷水に注加し ether で抽出する。有機層は水洗後乾燥し溶媒を留去する。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (benzene) にて精製し、黄褐色針状晶 (0.670 g, 77%), mp 133-136 °C (hexane-AcOEt より再結晶), を得る。 Anal. Calcd  $C_{15}H_{15}ClN_2O_2$ : C, 61.97; H, 5.20; N, 9.63. Found: C, 61.58; H, 5.24; N, 9.41.  $IR_{\nu_{max}, cm^{-1}}$ : 3310 (NH), 1670 (CO).  $NMR\delta$ : 1.38 (3H, t,  $J=8$  Hz,  $CH_2CH_3$ ), 2.15 (3H, s,  $=CCH_3$ ), 4.32 (2H, q,  $J=8$  Hz,  $OCH_2CH_3$ ),

7.18-8.16 (6H, m, ArH), 8.35 (1H, br s, NH). 本化合物は 1-chloro-2-naphthylamine (108b) から得られた (E)-1-chloro-2-naphthylhydrazone (E)-(107b) と一致した。

Fischer Indolization of Ethyl Pyruvate 2-(1-Methyl-2-naphthyl)-hydrazone (107a) [Ethyl 3H-Benz[e]indole-2-carboxylate (89)]: 1-Methyl-2-naphthylhydrazone (107a) (0.299 g), EtOH (50 ml) の溶液を塩酸ガスで飽和させ、1 時間加熱還流する。反応終了後溶媒を留去し、残渣を水に注加し ether 抽出。有機層は飽和食塩水で洗浄後乾燥し、溶媒を留去。残渣をカラムクロマトグラフィー (benzene:AcOEt = 10:1) にて精製し淡褐色結晶 (0.039 g, 15%), mp 163-167 °C (lit.<sup>11</sup>) mp 164-165 °C), を得る。本化合物は 2-naphthylhydrazone (93) から得られる標品と一致した。

Fischer Indolization of Ethyl Pyruvate 2-(1-Chloro-2-naphthyl)-hydrazone (107b) [Ethyl 5-Chloro-3H-benz[e]indole-2-carboxylate (85)]: 1-Methyl-2-naphthylhydrazone (107b) (0.407 g), EtOH (30 ml) の溶液を塩酸ガスで飽和させ、封管中 110 °C で 8.5 時間加熱する。反応終了後溶媒を留去し、残渣を水に注加し ether 抽出。有機層は sat. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 飽和食塩水で洗浄後乾燥し、溶媒を留去。残渣をカラムクロマトグラフィー (benzene) にて精製し無色針状晶 (0.0944 g, 25%), mp 233-234 °C (benzene より再結晶), を得る。 Anal. Calcd C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>ClNO<sub>2</sub>: C, 65.82; H, 4.42; N, 5.12. Found: C, 65.37; H, 4.32; N, 5.15. IR<sub>vmax</sub>.cm<sup>-1</sup>: 3275 (NH), 1675 (CO). NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.40 (3H, t, J=7 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.37 (2H, q, J=7 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 7.32-8.62 (6H, m, ArH), 12.29 (1H, br s, NH).

本化合物は 1-methoxy-2-naphthylhydrazone (63) から得られる標品と一致した。また本反応を緩和な条件 (常圧で1.5 時間加熱還流) で行ったが原料回収のみであった。

Fischer Indolization of Ethyl Pyruvate 2-(1-Nitro-2-naphthyl)-hydrazone (107c): 1-Nitro-2-naphthylhydrazone (107c) (0.301 g), EtOH (30 ml) の溶液を塩酸ガスで飽和させ、封管中 105 °C で 4 時間加熱する。反応終了後溶媒を留去し、残渣を水に注加し AcOEt 抽出。有機層は sat. NaHCO<sub>3</sub>, 飽和食塩水で洗浄後乾燥し、溶媒を留去。残渣をカラムクロマトグラフィー (hexane:AcOEt =

10:1) にて精製し溶出順に4つのフラクションに分離する。

i) 1-Chloro-2-azidonaphthalene (112): 第一の溶出部より淡褐色針状晶 (0.0158 g, 7.8%), mp 114-116 °C (hexane-benzene より再結晶), を得る。Anal. Calcd  $C_{10}H_6ClN_3$ : C, 58.98; H, 2.97; N, 20.64. Found: C, 59.13; H, 2.86; N, 20.23.  $IR_{\nu_{max}, cm^{-1}}$ : 2115 ( $N_3$ ).  $NMR\delta$ : 7.10-8.30 (6H, m, ArH). MS  $m/z$ : 140 (100%), 203 ( $M^+$ , 29%), 205 ( $M^+ + 2$ , 11%).

ii) (Z)-Ethyl 2-(1-chloro-2-naphthyl)hydrazone (107b): 第二の溶出部より淡赤色針状晶 (0.0157 mg, 5.4%), mp 113-116 °C (hexane-benzene より再結晶), を得る。  $IR_{\nu_{max}, cm^{-1}}$ : 3225 (NH), 1690 (CO).  $NMR\delta$ : 1.35 (3H, t,  $J=7$  Hz,  $CH_2CH_3$ ), 2.19 (3H, s,  $=CCH_3$ ), 4.31 (2H, q,  $J=8$  Hz,  $OCH_2CH_3$ ), 7.19-8.23 (6H, m, ArH), 12.50 (1H, br s, NH). MS  $m/z$ : 149 (100%), 290 ( $M^+$ , 92%), 292 ( $M^+ + 2$ , 32%). 本化合物は 1-chloro-2-naphthylamine (108b) より得られる標品と一致した。

iii) 1-Nitronaphthylhydrazone (107c) [(E)- and (Z)-(107c)]: 第三の溶出部より黄色結晶 (0.0647 g, 22%) を得る。本化合物は原料 (107c) と一致。

iv) 1,2-Dinitrosonaphthalene (113): 第四の溶出部より淡赤色板状晶 (0.0165 g, 8.9%), mp 128-129 °C (hexane-benzene より再結晶), を得る。Anal. Calcd  $C_{10}H_6N_2O_2$ : C, 64.52; H, 3.25; N, 15.05. Found: C, 64.56; H, 3.20; N, 15.02.  $IR_{\nu_{max}, cm^{-1}}$ : 特徴的吸収なし。  $NMR\delta$ : 6.95-8.70 (6H, m, ArH). MS  $m/z$ : 126 (100%), 186 ( $M^+$ , 78%).

Ethyl 2-Methoxy-1-naphthalene Carbamate (121): DPPA (8.08 ml), 次いで  $Et_3N$  (6.97 ml) を 2-methoxy-1-naphthoic acid (120) (5.056 g), dioxane (25 ml) の溶液に氷冷下加え、30 分加熱還流し、その後室温で 1 時間放置する。この反応液に無水 EtOH (10 ml) を加え、1.5 時間加熱還流。反応終了後溶媒を留去し、残渣を ether に溶解し生じる沈澱をろ過して除く。ろ液を 5% citric acid、水、sat.  $NaHCO_3$ 、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後溶媒を留去。残渣をカラムクロマトグラフィー (hexane: AcOEt = 5:1) にて精製し無色プリズム晶 (4.50 g, 73%), mp 116-117 °C (hexane-benzene より再結晶), を得る。Anal. Calcd  $C_{14}H_{15}NO_3$ : C, 68.56; H, 6.16; N, 5.71. Found: C, 68.51; H, 6.11; N, 5.80.  $IR_{\nu_{max}, cm^{-1}}$ : 3220 (NH), 1690 (CO).  $NMR\delta$ : 1.28 (3H, t,  $J=7$  Hz,  $CH_2CH_3$ ), 3.91 (3H, s,  $OCH_3$ ), 4.23 (2H, q,  $J=7$  Hz,  $OCH_2CH_3$ ), 6.37 (1H, br s, NH), 7.12-8.05

(6H, m, ArH). MSm/z: 245 ( $M^+$ , 100%).

2-Methoxy-1-naphthylamine (122): Carbamate (121) (3.00 g), 85% KOH (4.6 g), ethylene glycol (30 ml) の混液を Ar 気流下 150 °C で 1 時間攪拌。反応液を水に注加し ether で抽出。有機層は 5% NaHCO<sub>3</sub> で洗浄後乾燥し溶媒を留去。残渣をカラムクロマトグラフィー (hexane-AcOEt) にて精製し淡橙色針状晶 (2.018 g, 95%), mp 53-54 °C (lit.<sup>59</sup>) mp 53-54 °C (hexane-benzene より再結晶), を得る。IR<sub>vmax</sub>.cm<sup>-1</sup>: 3450 and 3360 (NH). NMR $\delta$ : 3.91 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 4.05 (2H, br s, NH<sub>2</sub>), 7.05-7.95 (6H, m, ArH).

Ethyl Pyruvate 2-(2-Methoxy-1-naphthyl)hydrazone (119): 2-Methoxy-1-naphthylamine (122) (2.018 g), conc.HCl (4.12 ml) の混液に sodium nitrite (0.816 g), H<sub>2</sub>O (10 ml), EtOH (15 ml) の混液を氷冷下加えジアゾ化する。得られたジアゾニウム塩を ethyl  $\alpha$ -methylacetoacetate (1.68 ml), 50% KOH aq. (5 ml), EtOH (20 ml) の混液にアルカリ性を保ちながら氷冷下滴下する。反応混合物は 5 °C で 15 分攪拌後、氷水に注加し ether で抽出する。有機層は 10% HCl, sat.NaHCO<sub>3</sub>, 飽和食塩水で洗浄後、乾燥し溶媒を留去する。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (hexane:AcOEt = 10:1) にて精製し、3つのフラクションに分離する。

i) (Z)-Hydrazone [(Z)-(119)]: 初めの溶出部より黄色針状晶 (0.138 g, 4%), mp 104-106 °C (hexane-benzene より再結晶), を得る。Anal. Calcd C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: C, 67.12; H, 6.34; N, 9.78. Found: C, 67.24; H, 6.34; N, 9.62. IR<sub>vmax</sub>.cm<sup>-1</sup>: 3180 (NH), 1665 (CO). NMR $\delta$ : 1.41 (3H, t, J=7 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.23 (3H, s, =CCH<sub>3</sub>), 3.99 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 4.35 (2H, q, J=7Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 7.14-7.88 (5H, m, ArH), 8.81 (1H, dif d, J=9 Hz, C $\alpha$ -H), 12.22 (1H, br s, NH). MSm/z: 172 (100%), 286 ( $M^+$ , 86%).

ii) Ethyl pyruvate 2-(2-ethoxy-1-naphthyl)hydrazone (123): 第二の溶出部より黄色針状晶 (0.0542 g, 1.5%), mp 80-81 °C (hexane-benzene より再結晶), を得る。Anal. Calcd C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: C, 67.98; H, 6.71; N, 9.33. Found: C, 67.72; H, 6.65; N, 9.34. IR<sub>vmax</sub>.cm<sup>-1</sup>: 3320 (NH), 1678 (CO). NMR $\delta$ : 1.37 and 1.45 (each 3H, t, J=7 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.19 (3H, s, =CCH<sub>3</sub>), 4.18 and 4.30 (each 2H, q, J=7Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 7.08-7.82 (5H, m, ArH), 8.42 (1H, br s, NH), 8.92 (1H, dif d, J=9 Hz, C $\alpha$ -H). MSm/z: 158 (100%), 300 ( $M^+$ , 80%).

iii) (E)-Hydrazone [(E)-(119)]: 第三の溶出部より黄色針状晶(1.463 g, 44%), mp 68-69 °C (hexane-benzene より再結晶), を得る。 Anal. Calcd  $C_{16}H_{18}N_2O_3$ : C, 67.12; H, 6.34; N, 9.78. Found: C, 67.18; H, 6.19; N, 9.70. IR $_{\text{Vmax}}$ .cm $^{-1}$ : 3340 (NH), 1695 (CO). NMR $\delta$ : 1.37 (3H, t,  $J=7$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2.19 (3H, s, =CCH $_3$ ), 3.93 (3H, s, OCH $_3$ ), 4.29 (2H, q,  $J=7$ Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 7.08-7.87 (5H, m, ArH), 8.34 (1H, br s, NH), 8.91 (1H, dif d,  $J=9$  Hz, C $_8$ -H). MSm/z: 286 ( $M^+$ , 100%).

Fischer Indolization of 2-Methoxy-1-naphthylhydrazone (119) [Ethyl 5-Chloro-1H-benz[g]indole-2-carboxylate (124)]: 2-Methoxy-1-naphthylhydrazone (119) (0.821 g), EtOH (40 ml) の溶液を塩酸ガスで飽和させ、室温で 1.5 時間攪拌する。反応終了後溶媒を留去し、残渣を水に注加し ether 抽出。有機層は sat. NaHCO $_3$ , 飽和食塩水で洗浄後乾燥し、溶媒を留去。残渣を benzene より再結晶し、無色結晶 (0.1995 g) を得る。母液をカラムクロマトグラフィー (hexane: AcOEt = 10:1) にて精製し無色結晶 (0.1482 g, total 0.348 g, 44%) を得る。これを benzene-AcOEt より再結晶し、無色プリズム晶、mp 208-211 °C, を得る。

Anal. Calcd  $C_{15}H_{12}ClNO_2$ : C, 65.82; H, 4.42; N, 5.12. Found: C, 65.85; H, 4.36; N, 5.13. IR $_{\text{Vmax}}$ .cm $^{-1}$ : 3310 (NH), 1680 (CO). NMR(DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 1.48 (3H, t,  $J=7$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 4.48 (2H, q,  $J=7$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 7.34 (1H, dif d,  $J=1$  Hz, C $_3$ -H), 7.64-7.91 (2H, m, C $_{7,8}$ -H), 7.98 (1H, s, C $_4$ -H), 8.28-8.42 (1H, m, C $_6$ -H), 8.76-9.07 (1H, m, C $_9$ -H), 12.88 (1H, br s, NH). MSm/z: 227 (100%), 273 ( $M^+$ , 54%), 275 ( $M^++2$ , 19%).

Dechlorination of 5-Chlorobenz[g]indole (124) [Ethyl 1H-Benz[g]indole-2-carboxylate (126)]: 5-Chlorobenz[g]indole (124) (0.062 g), CaO (0.085 g), 10% Pd/C (0.068 g), EtOH (30 ml) の混液を室温常圧下で 4 時間接触還元を行う。反応終了後無機物をろ過して除き AcOEt で洗浄し、ろ液の溶媒を留去。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (hexane:ether = 1:1) にて精製し無色針状晶 (0.054 g, 100%), mp 176-177.5 °C (lit.<sup>27)</sup> mp 170 °C) (hexane-CH $_2$ Cl $_2$  より再結晶), を得る。 IR $_{\text{Vmax}}$ .cm $^{-1}$ : 3300 (NH), 1680 (CO). NMR $\delta$ : 1.45 (3H, t,  $J=7$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 4.48 (2H, q,  $J=7$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 7.18-8.45 (7H, m, ArH), 10.08 (1H, br s, NH).

本物質は 1-naphthylhydrazone (125) から得られる標品と一致した。

Ethyl Pyruvate 2-(4-Chloro-1-naphthyl)hydrazone (129): 4-Chloro-1-naphthylamine (128) (0.807 g), H<sub>2</sub>O (10 ml), EtOH (5 ml) の溶液に conc.HCl (1.56 ml), sodium nitrite (0.381 g) を氷冷下加える。得られたジアゾニウム塩を ethyl  $\alpha$ -methylacetoacetate (0.66 ml), 50% KOH aq. (2 ml), EtOH (10 ml) の混液にアルカリ性から中性を保ちながら氷冷下 10 分で滴下する。反応混合物は室温で 1 時間攪拌後氷水に注加し ether で抽出する。有機層は 10% HCl, sat. NaHCO<sub>3</sub>, 飽和食塩水で洗浄後乾燥し溶媒を留去する。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (hexane:benzene = 1:1) にて精製し、褐色プリズム晶 (0.832 g, 63%), mp 132-134.5 °C (hexane-AcOEt より再結晶), を得る。 Anal. Calcd C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: C, 61.97; H, 5.20; N, 9.63. Found: C, 62.12; H, 5.16; N, 9.26. IR<sub>vmax</sub>.cm<sup>-1</sup>: 3330 (NH), 1705 (CO). NMR $\delta$ : 1.39 (3H, t, J=7 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.22 (3H, s, =CCH<sub>3</sub>), 4.35 (2H, q, J=7 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 7.20-8.45 (7H, m, ArH and NH). MS m/z: 176 (100%), 290 (M<sup>+</sup>, 83%), 292 (M<sup>+</sup>+2, 28%).

Ethyl 5-Chloro-1H-benz[*g*]indole-2-carboxylate (124): 4-Chloro-1-naphthylhydrazone (129) (0.251 g), EtOH (30 ml) の溶液を塩酸ガスで飽和させ、室温で 5.5 時間攪拌する。反応終了後溶媒を留去し、残渣を水に注加し ether 抽出。有機層は sat.NaHCO<sub>3</sub>, 飽和食塩水で洗浄後乾燥し、溶媒を留去。残渣をカラムクロマトグラフィー (hexane:AcOEt = 10:1) にて精製し無色結晶 (0.209 g, 88%) を得る。これを benzene-AcOEt より再結晶し、無色プリズム晶、mp 210.5-212 °C, を得る。 Anal. Calcd C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>ClNO<sub>2</sub>: C, 65.82; H, 4.42; N, 5.12. Found: C, 65.90; H, 4.35; N, 5.16. IR<sub>vmax</sub>.cm<sup>-1</sup>: 3300 (NH), 1680 (CO). NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ : 1.39 (3H, t, J=7 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.39 (2H, q, J=7 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 7.26 (1H, dif d, J=2 Hz, C<sub>3</sub>-H), 7.48-7.88 (2H, m, C<sub>7</sub>- and C<sub>8</sub>-H), 7.90 (1H, s, C<sub>4</sub>-H), 8.10-8.38 (1H, m, C<sub>6</sub>-H), 8.72-8.98 (1H, m, C<sub>9</sub>-H), 12.78 (1H, br s, NH). MS m/z: 227 (100%), 273 (M<sup>+</sup>, 57%), 275 (M<sup>+</sup>+2, 23%).

本化合物は 2-methoxy-1-naphthylhydrazone (119) の F. I. より得られた 5-chlorobenz[*g*]indole (124) と一致した。

Ethyl 1-Azido-2-(1-methoxy-2-naphthyl)acrylate (133a): 1-Methoxy-2-naphthalenecarbaldehyde (135a)<sup>60</sup> (1.862 g), ethyl azidoacetate

(5.165 g), EtOH (40 ml) の混液を NaOEt 溶液 [Na (0.920 g) + EtOH (50 ml)] へ  $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$  で滴下し、同温度にて 7 時間攪拌する。反応終了後反応液を氷水に注加し  $\text{NH}_4\text{Cl}$  にて飽和し AcOEt で抽出する。有機層を飽和食塩水で洗浄後乾燥し溶媒を減圧にて留去する。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (benzene-hexane) にて精製し 3つのフラクションに分離する。初めの溶出部より原料の 1-methoxy-2-naphthalenecarbaldehyde (**135a**) (47 mg, 2.5%) を得る。

i) Ethyl 1-azido-2-(1-methoxy-2-naphthyl)acrylate (**133a**): 第二の溶出部より無色針状晶 (1.656 g, 56%), mp  $78.5\text{--}80.5\text{ }^{\circ}\text{C}$  (AcOEt-hexane より再結晶), を得る。Anal. Calcd  $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3$ : C, 64.64; H, 5.09; N, 14.13. Found: C, 64.88; H, 5.07; N, 14.12.  $\text{IR}_{\text{Vmax}}\text{.cm}^{-1}$ : 2100 ( $\text{N}_3$ ), 1695 (CO).  $\text{NMR}\delta$ : 1.40 (3H, t,  $J=7\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3.93 (3H, s, OMe), 4.37 (2H, q,  $J=7\text{ Hz}$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 7.35-8.40 (7H, m, ArH and  $\text{CH}=\text{C}$ ).  $\text{MSm/z}$ : 156 (100%), 297 ( $\text{M}^+$ , 20%).

ii) Ethyl 1-azido-2-hydroxy-2-(1-methoxy-2-naphthyl)propionate (**136a**): 第三の溶出部より無色針状晶 (0.700 g, 22%), mp  $123\text{--}125\text{ }^{\circ}\text{C}$  (AcOEt-hexane より再結晶), を得る。Anal. Calcd  $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4$ : C, 60.94; H, 5.43; N, 13.33. Found: C, 61.12; H, 5.43; N, 13.36.  $\text{IR}_{\text{Vmax}}\text{.cm}^{-1}$ : 3450 (OH), 2100 ( $\text{N}_3$ ), 1730 (CO).  $\text{NMR}\delta$ : 1.28 (3H, t,  $J=7\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3.17-3.50 (1H, m, OH), 4.02 (3H, s, OMe), 4.28 (2H, q,  $J=7\text{ Hz}$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 4.25-4.50 (1H, m,  $\text{CHN}_3$ ), 5.40-5.85 [1H, m,  $\text{CH}(\text{OH})$ ], 7.35-8.30 (6H, m, ArH).  $\text{MSm/z}$ : 187 (100%), 315 ( $\text{M}^+$ , trace).

Ethyl 2-(1-Methoxy-2-naphthyl)-2H-azirine-3-carboxylate (**137a**): 1-Methoxy-2-naphthylazidoacrylate (**133a**) (147 mg), *p*-xylene (15 ml) の溶液を  $105\text{--}120\text{ }^{\circ}\text{C}$  で 1.5 時間加熱攪拌する。反応終了後溶媒を減圧にて留去し黄色油状物 (131 mg, 99%) を得る。  $\text{IR}_{\text{Vmax}}\text{.(neat)}\text{.cm}^{-1}$ : 1750 (CO).  $\text{NMR}(400\text{ MHz})\delta$ : 1.43 (3H, t,  $J=7\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3.84 (1H, s, azirine-H), 4.00 (3H, s, OMe), 4.51 (2H, dq,  $J=7\text{ Hz}$  and  $1.6\text{ Hz}$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 7.03 (1H, d,  $J=8\text{ Hz}$ , ArH), 7.56 (1H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ , ArH), 7.81 (1H, d,  $J=7.6\text{ Hz}$ , ArH), 8.10 (1H, d,  $J=8\text{ Hz}$ , ArH), 7.45-7.53 (2H, m,  $\text{C}_6\text{-}$  and  $\text{C}_7\text{-H}$ ).  $\text{MSm/z}$ : 156 (100%), 269 ( $\text{M}^+$ , 17%). High Resolution  $\text{MSm/z}$ : Calcd  $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_3$ : 269.1048. Found: 269.1057.

Thermolysis of the Azidoacrylate (133a) in Dowtherm A: 1-Methoxy-2-naphthyl-azidoacrylate (133a) (149 mg), Dowtherm A<sup>28</sup>) (10 ml) の溶液を argon 気流下 230 °C で 10 分攪拌する。反応終了後溶媒を減圧にて留去し得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>: Merck Art.9385, AcOEt-hexane) にて精製し3つのフラクションに分離する。初めの溶出部より 1-methoxy-2-naphthalenecarbaldehyde (135a) (2.0 mg, 1.1%) を得る。第二の溶出部より ethyl 1H-benz[g]indole-2-carboxylate (126) (2.0 mg, 1.5%) を得る。これらの化合物は標準品と一致した。

Ethyl  $\alpha$ -cyano- $\alpha$ -(1-methoxy-2-naphthyl)acetate (138a): 第三の溶出部より褐色油状物 (82 mg, 61%) を得る。IR<sub>vmax</sub>.(neat)cm<sup>-1</sup>: 2250 (CN), 1750 (CO). NMR $\delta$ : 1.26 (3H, t,  $J=7$  Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.99 (3H, s, OMe), 4.25 (2H, q,  $J=7$  Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 5.31 (1H, s, ArCHCN), 7.30-8.20 (6H, m, ArH). MS  $m/z$ : 196 (100%), 269 (M<sup>+</sup>, 94%). High Resolution MS  $m/z$ : Calcd C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub>: 269.1048. Found: 269.1066.

Ethyl 1-Azido-2-hydroxy-2-(1-chloro-2-naphthyl)propionate (136b): 1-Chloro-2-naphthalenecarbaldehyde (135b)<sup>61)</sup> (1.907 g), ethyl azidoacetate (5.159 g), THF (20 ml), EtOH (30 ml) の混液を NaOEt 溶液 [Na (0.928 g) + EtOH (40 ml)] へ -25 °C で滴下し、0-5 °C にて 1 時間攪拌する。反応終了後反応液を氷水に注加し NH<sub>4</sub>Cl にて飽和し AcOEt で抽出する。有機層を飽和食塩水で洗浄後乾燥し溶媒を減圧にて留去する。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (AcOEt-hexane) にて精製し無色プリズム晶 (1.567 g, 49%; a mixture of diastereo-isomers), mp 81-85 and 90-96 °C (AcOEt-hexane より再結晶), を得る。Anal. Calcd C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: C, 56.35; H, 4.41; N, 13.14. Found: C, 56.46; H, 4.36; N, 13.18. IR<sub>vmax</sub>.cm<sup>-1</sup>: 3540 and 3400 (OH), 2120 (N<sub>3</sub>), 1740 and 1720 (CO). NMR $\delta$ : 1.05 and 1.23 (totally 3H, t,  $J=7$  Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.52 (1H, br d like, OH), 3.8-4.5 [3H, m, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> and CH(OH)CHN<sub>3</sub>], 5.75 and 5.93 (totally, 1H, br s, ArCH), 7.3-8.45 (6H, m, ArH). MS  $m/z$ : 193 (100%), 319 (M<sup>+</sup>, 0.27%), 321 (M<sup>+</sup>+2, 0.14%).

Ethyl 1-Azido-2-(1-chloro-2-naphthyl)acrylate (133b) from Ethyl 1-Azido-1-hydroxy-2-(1-chloro-2-naphthyl)propionate (136b): Thionyl chloride (0.022 ml) を azidoalcohol (136b) (31.9 mg), pyridine (0.7

ml) の溶液に氷冷下滴下した後、室温で 2 時間攪拌する。反応終了後反応液を氷水に注加し、AcOEt にて抽出する。有機層を 5% CuSO<sub>4</sub>, 飽和食塩水にて洗浄後乾燥し溶媒を留去する。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (hexane:AcOEt = 5:1) にて精製し淡黄色針状晶 (29 mg, 95%), mp 100-103 °C (dec.) (AcOEt-hexane より再結晶), を得る。Anal. Calcd C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: C, 59.71; H, 4.01; N, 13.93. Found: C, 59.53; H, 3.94; N, 13.83. IR<sub>vmax</sub>.cm<sup>-1</sup>: 2130 (N<sub>3</sub>), 1705 (CO). NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 1.34 (3H, t, J=7 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.35 (2H, q, J=7 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 7.31 (1H, s, ArCH=), 7.40-8.40 (6H, m, ArH). MSm/z: 200 (100%), 301 (M<sup>+</sup>, 6%), 303 (M<sup>+</sup>+2, 2%).

Ethyl 2-(1-Chloro-2-naphthyl)-2H-azirine-3-carboxylate (137b): 1-Chloro-2-naphthylazidoacrylate (133b) (51 mg), p-xylene (5 ml) の溶液を argon 気流下 140 °C で 5 分攪拌する。反応終了後溶媒を減圧にて留去し淡褐色油状物 (46 mg, 98%) を得る。IR<sub>vmax</sub>.(neat)cm<sup>-1</sup>: 1750 and 1720 (CO). NMR(400 MHz)δ: 1.44 (3H, t, J=7.2 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.12 (1H, s, azirine-H), 4.51 (2H, q, J=7.2 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 6.90 (1H, d, J=8.6 Hz, C<sub>5</sub>-H), 7.71 and 7.82 (each 1H, d, J=7.5 Hz, C<sub>3</sub>- and C<sub>4</sub>-H), 7.53 and 7.63 (each 1H, dt, J=8.6 Hz and 1.2 Hz, C<sub>6</sub>- and C<sub>7</sub>-H), 8.34 (1H, d, J=8.6 Hz, C<sub>8</sub>-H). MSm/z: 201 (100%), 273 (M<sup>+</sup>, 16%), 275 (M<sup>+</sup>+2, 7%). High Resolution MS m/z: Calcd C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>ClNO<sub>2</sub>: 273.0554. Found: 273.0521.

Thermolysis of the Azidoacrylate (133b) in Dowtherm A: 1-Chloro-2-naphthylazidoacrylate (133b) (106 mg), Dowtherm A (10 ml) の溶液を argon 気流下 240 °C で 10 分攪拌する。反応終了後溶媒を減圧にて留去し得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (benzene-hexane) にて精製し 3 つのフラクションに分離する。初めの溶出部より 1-chloro-2-naphthalenecarbaldehyde (135b) (3.0 mg, 4.5%) を得。この化合物は標準品に一致した。

i) Ethyl α-cyano-α-(1-chloro-2-naphthyl)acetate (138b): 第二の溶出部より無色プリズム晶 (67 mg, 61%), mp 72-76 °C (ether より再結晶), を得る。Anal. Calcd C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>ClNO<sub>2</sub>: C, 65.82; H, 4.42; N, 5.12. Found: C, 65.76; H, 4.42; N, 5.15. IR<sub>vmax</sub>.cm<sup>-1</sup>: 2250 (CN, weak), 1740 (CO). NMR(400 MHz)δ: 1.30 (3H, t, J=7 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.30 (2H, m, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 5.51 (1H, s, ArCHCN), 7.58-7.68 (3H, m, ArH), 7.86 (1H, d, J=8.5 Hz, C<sub>8</sub>-H). MS

$m/z$ : 200 (100%), 273 ( $M^+$ , 42%), 275 ( $M^+2$ , 14%).

ii) Ethyl 4-chloro-1H-benz[f]indole-2-carboxylate (134b): 第三の溶出部より黄色針状晶 (4.1 mg, 2.6%), mp 163.5-166.5 °C (AcOEt-hexane より再結晶), を得る。Anal. Calcd  $C_{15}H_{12}ClNO_2$ : C, 65.82; H, 4.42; N, 5.12. Found: C, 65.76; H, 4.42; N, 5.19. IR $_{\nu_{max}}$ .cm $^{-1}$ : 3320 (NH), 1700 (CO). NMR(400 MHz) $\delta$ : 1.46 (3H, t,  $J=7.2$  Hz,  $CH_2CH_3$ ), 4.47 (2H, q,  $J=7.2$  Hz,  $OCH_2CH_3$ ), 7.41-7.48 (2H, m, C $_6$ - and C $_7$ -H), 7.49 (1H, m, C $_3$ -H), 7.78 (1H, s, C $_9$ -H), 7.88 and 8.34 (each 1H, dd,  $J=9.2$  Hz and 1.6 Hz, C $_5$ - and C $_8$ -H), 8.90 (1H, br s, NH). MS $m/z$ : 227 (100%), 273 ( $M^+$ , 60%), 275 ( $M^+2$ , 21%).

Hydrogenolysis of Ethyl 4-Chloro-1H-benz[f]indole-2-carboxylate (134b) [Ethyl 1H-Benz[f]indole-2-carboxylate (141)]: 4-Chloro-benz[f]indole (134b) (25.1 mg), 10% Pd-C (15 mg), CaO (27 mg), EtOH (1 ml) の混液を水素気流下室温常圧にて加水素分解を行う。反応液をろ過し触媒を除き溶媒を減圧にて留去する。反応性が低いので反応の完了するまで上記の操作を3回繰り返す。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (cyclohexane:AcOEt = 10:1) にて精製し2つのフラクションに分離する。初めの溶出部より黄色結晶 (3.4 mg, 16%), mp 178-183 °C, を得る。NMR(400 MHz) $\delta$ : 1.45 (3H, t,  $J=7.1$  Hz,  $CH_2CH_3$ ), 4.45 (2H, q,  $J=7.1$  Hz,  $OCH_2CH_3$ ), 7.33 and 7.40 (each 1H, dt,  $J=7.0$  Hz and 2.0 Hz, C $_6$ - and C $_7$ -H), 7.84 (1H, s, C $_9$ -H), 7.88 and 7.93 (each 1H, d,  $J=7.4$  Hz, C $_5$ - and C $_8$ -H), 8.24 (1H, s, C $_4$ -H), 8.76 (1H, br s, NH). MS  $m/z$ : 193 (100%), 239 ( $M^+$ , 78%). High Resolution MS $m/z$ : Calcd  $C_{15}H_{13}NO_2$ : 239.0940. Found: 239.0963.

本化合物は第三章第五節で得られる ethyl 1H-benz[f]indole-2-carboxylate (141) に一致した。

第二の溶出部より原料 (134b) (4.2 mg, 17%) を回収。

### 第三章 第四節の実験

#### 2-[(5-Ethoxycarbonylpyrrol-3-yl)carbonyl]benzoic Acid (150):

Phthalic anhydride (144) (5.87 g) を aluminum chloride (12.4 g), 1,2-dichloroethane (30 ml) の溶液に氷冷下滴下する。次いで 2-carboethoxy-pyrrole(149)<sup>62)</sup> (3.01 g), 1,2-dichloroethane (30 ml) の溶液を滴下し、30 分加熱還流する。反応液を氷水 (500 ml), 1M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (100 ml) の混液に注加し AcOEt にて抽出する。有機層を 5% NaOH aq. にて抽出し得られたアルカリ溶液を濃塩酸にて酸性にし AcOEt にて抽出する。有機層は水洗後乾燥し溶媒を減圧にて留去する。残渣を H<sub>2</sub>O-EtOH より再結晶し、無色針状晶 (5.84 g, 94%), mp 187-190 °C, を得る。 Anal. Calcd C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>5</sub>: C, 62.72; H, 4.56; N, 4.88. Found: C, 62.71; H, 4.50; N, 4.64. IR<sub>vmax</sub>.cm<sup>-1</sup>: 3230(NH), 1720 and 1655 (CO). NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 1.28 (3H, t, J=8 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.28 (2H, q, J=8 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 6.91 and 7.29 (each 1H, m, pyrrole C<sub>4</sub>- and C<sub>2</sub>-H), 7.35-8.1 (4H, m, ArH), 12.45 (1H, br s, NH). MSm/z: 120 (100%), 287 (M<sup>+</sup>, 44%).

#### 2-[(5-Ethoxycarbonylpyrrol-3-yl)methyl]benzoic Acid (151):

Triethylsilane (2.15 ml) を keto acid (150) (1.00 g), CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H (12.6 ml) の溶液に滴下した後、室温で 24 時間攪拌する。反応終了後減圧にて溶媒を留去し、残渣を AcOEt に溶解する。有機層は水洗後乾燥し溶媒を留去する。残渣はカラムクロマトグラフィ (CHCl<sub>3</sub>:MeOH = 10:1) にて精製し、得られた無色針状晶 (940 mg, 99%) を H<sub>2</sub>O-EtOH より再結晶し、無色針状晶、mp 160.5-161.5 °C, を得る。 Anal. Calcd C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>4</sub>: C, 65.93; H, 5.53; N, 5.13. Found: C, 65.64; H, 5.54; N, 4.93. IR<sub>vmax</sub>.cm<sup>-1</sup>: 3300 (NH), 1670 (CO). NMRδ: 1.30 (3H, t, J=8 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.25 (2H, q, J=8 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.27 (2H, s, ArCH<sub>2</sub>Ar'), 6.70-8.25 (6H, m, ArH), 9.70 (1H, br s, NH). MSm/z: 133 (100%), 273 (M<sup>+</sup>, 73%).

#### Ethyl 9-Oxo-4,9-dihydro-1H-benz[f]indole-2-carboxylate (152): NH-

Methylene acid (151) (137 mg), CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H (1 ml) の溶液に氷冷下 (CF<sub>3</sub>CO)<sub>2</sub>O (0.1 ml) を加えた後、室温で 25 分攪拌する。反応終了後溶媒を減圧にて留去し得られた残渣を AcOEt に溶解する。有機層は水洗後乾燥し溶媒を減圧にて留去する。残渣はカラムクロマトグラフィ (benzene:AcOEt = 20:1) にて精製し、淡黄色針状晶 (109 mg,

85 %) mp 192-195 °C (dec.)<sup>\*1</sup> を得る。 Anal. Calcd C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub>: C, 70.58; H, 5.13; N, 5.49. Found: C, 70.32; H, 5.06; N, 5.31. IR<sub>vmax</sub>.cm<sup>-1</sup>: 3210 (NH), 1710 (CO). <sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)δ [keto form (141a)]: 1.33 (3H, t, J=7 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.22 (2H, s, C<sub>4</sub>-H<sub>2</sub>), 4.30 (2H, q, J=7 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 6.93 (1H, s, C<sub>3</sub>-H), 7.49 (1H, dt, J=2 Hz and 7 Hz, C<sub>6</sub>- or C<sub>7</sub>-H), 7.59 (1H, dd, J=2 Hz and 7 Hz, C<sub>5</sub>-H), 7.63 (1H, dt, J=2 Hz and 7 Hz, C<sub>7</sub>- or C<sub>6</sub>-H), 8.21 (1H, dd, J=2 Hz and 7 Hz, C<sub>8</sub>-H), 12.85 (1H, br s, NH); [enol form (141b)]: 1.39 (3H, t, J=7 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.41 (2H, q, J=7 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 7.25-7.33 (3H, m, C<sub>3</sub>- C<sub>6</sub>- and C<sub>7</sub>-H), 7.77 (1H, s, C<sub>4</sub>-H), 7.86 (1H, dd, J=2 Hz and 7 Hz, C<sub>5</sub>-H), 8.21 (1H, dd, J=2 Hz and 7 Hz, C<sub>8</sub>-H), 9.80 (1H, br s, OH), 11.08 (1H, br s, NH). <sup>13</sup>C-NMR<sup>\*2</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>)δ [keto form (141a)]: 14.01 (q, CMe), 27.49 (t, C-4), 60.13 (t, OCH<sub>2</sub>), 112.39 (d), 125.94 (d), 127.97 (s), 128.79 (d), 130.64 (s), 131.12 (d), 132.13 (s), 140.46 (s, ArC), 159.42 (s, OC=O), 174.01 (s, CC=O); [enol form (141b)]: 14.14 (q, CMe), 60.50 (t, OCH<sub>2</sub>), 106.84 (d), 109.60 (d), 119.33 (s), 120.59 (d), 121.82 (d), 122.26 (d), 123.72 (s), 127.20 (d), 135.90 (s, ArC), 160.35 (s, OC=O). MS<sub>m/z</sub>: 182 (100 %), 255 (M<sup>+</sup>, 52 %).

Attempted Methylation of Ethyl 9-Oxo-4,9-dihydro-1H-benz[f]indole-2-carboxylate (152):

a) With Dimethyl Sulfate and Sodium Ethoxide:

NH 閉環体 (152) (101 mg), EtOH (6 ml), NaOEt (28 mg) の溶液に

---

\*1 この化合物は再結晶中 (EtOH-AcOEt) に徐々に分解するため元素分析サンプルはカラムクロマトグラフィーにて十分に精製したものを用了。

\*2 これら以外の芳香族炭素で keto 体 (141a) か enol 体 (141b) のどちらの由来か不明なもの: 128.90 (s), 128.94 (s), 129.55 (s), 129.78 (s). Keto 体 (141a), enol 体 (141b) のシグナルの帰属は混合物に重水を添加し各々のシグナルの強度の変化を観測することにより行った。Keto 体 (141a) の C-4 位と ester 基の methylene と enol 体の ester 基の methylene との積分比は 2.6:1 であるが、重水添加後この比は 1:3.8 となる。

dimethyl sulfate (0.038 ml) を加え室温で 12 時間攪拌する。反応終了後氷水中に注加し AcOEt で抽出する。有機層は飽和食塩水にて洗浄後乾燥し溶媒を減圧にて留去する。得られた残渣はカラムクロマトグラフィー (hexane:AcOEt = 5:1) にて精製する。

i) Ethyl 1-methyl-4,9-dioxo-4,9-dihydro-1H-benz[f]indole-2-carboxylate (154): 初めの溶出部より黄色針状晶 (6 mg, 5%), mp 161-162.5 °C (hexane-AcOEt より再結晶), を得る。Anal. Calcd  $C_{16}H_{13}NO_4$ : C, 67.84; H, 4.63; N, 4.94. Found: C, 68.00; H, 4.54; N, 4.97. IR $_{\nu_{max}}$ .cm $^{-1}$ : 1725, 1665, 1655 (CO). UV $\lambda_{max}$ .(EtOH)nm(log $\epsilon$ ): 268 (4.82), 327 (3.76), 365 (3.54). NMR $\delta$ : 1.40 (3H, t,  $J=7$  Hz,  $CH_2CH_3$ ), 4.37 (2H, q,  $J=7$  Hz,  $OCH_2CH_3$ ), 4.43 (3H, s, NCH $_3$ ), 7.43 (1H, s, C $_3$ -H), 7.60-7.85, 8.10-8.30 (each 2H, m, ArH). MS $m/z$ : 283 ( $M^+$ , 100%).

ii) Ethyl 9-methoxy-1H-benz[f]indole-2-carboxylate (61): 第二の溶出部より黄色針状晶 (33 mg, 31%), mp 144-145 °C (EtOH より再結晶), を得る。Anal. Calcd  $C_{16}H_{15}NO_3$ : C, 71.36; H, 5.61; N, 5.20. Found: C, 71.41; H, 5.59; N, 5.30. IR $_{\nu_{max}}$ .cm $^{-1}$ : 3340 (NH), 1695 (CO). NMR(400 MHz) $\delta$ : 1.46 (3H, t,  $J=7$  Hz,  $CH_2CH_3$ ), 4.13 (3H, s, OCH $_3$ ), 4.46 (2H, q,  $J=7$  Hz,  $OCH_2CH_3$ ), 7.35 (1H, dt,  $J=1$  Hz and 8 Hz, C $_6$ - or C $_7$ -H), 7.38 (1H, d,  $J=2$  Hz, C $_3$ -H), 7.44 (1H, dt,  $J=1$  Hz and 8 Hz, C $_7$ - or C $_6$ -H), 7.94 (1H, dd,  $J=1$  Hz and 8 Hz, C $_5$ - or C $_8$ -H), 8.03 (1H, s, C $_4$ -H), 8.18 (1H, dd,  $J=1$  Hz and 8 Hz, C $_6$ - or C $_5$ -H), 8.84 (1H, br s, NH). MS $m/z$ : 208 (100%), 269 ( $M^+$ , 72%).

b) With Dimethyl Sulfate and Potassium Carbonate:

NH 閉環体 (152) (52 mg), DMF (1 ml), K $_2CO_3$  (138 mg) の溶液に dimethyl sulfate (0.029 ml) を氷冷下加え室温で 1 時間攪拌する。反応終了後氷水中に注加し AcOEt で抽出する。有機層は 5% HCl, 5% NaHCO $_3$ , 飽和食塩水にて洗浄後乾燥し溶媒を減圧にて留去する。得られた残渣はカラムクロマトグラフィー (hexane:AcOEt = 3:1) にて精製する。

i) Ethyl 9-methoxy-1-methyl-1H-benz[f]indole-2-carboxylate (155): 初めの溶出部より濃黄色針状晶 (unstable) (27 mg, 46%), mp 66-70 °C, を得る。IR $_{\nu_{max}}$ .cm $^{-1}$ : 1710 (CO). NMR $\delta$ : 1.42 (3H, t,  $J=8$  Hz,  $CH_2CH_3$ ), 4.02 (3H, s, OCH $_3$ ), 4.39 (2H, q,  $J=8$  Hz,  $OCH_2CH_3$ ), 4.40 (3H, s, NCH $_3$ ), 7.18-7.60 (3H, m, ArH), 7.75-8.30 (3H, m, ArH). MS $m/z$ : 283 ( $M^+$ , 100%). High Resolution MS $m/z$ : Calcd  $C_{17}H_{17}NO_3$ : 283.1209 ( $M^+$ ). Found: 283.1212.

ii) Ethyl 1-methyl-4,9-dioxo-4,9-dihydro-1H-benz[f]indole-2-carboxylate (154): 第二の溶出部より橙色針状晶 (15 mg, 25%), mp 159.5-161 °C, を得る。本化合物は上記 a) で得た quinone 体 (154) に一致。

c) With Diazomethane:

NH 閉環体 (152) (51 mg), AcOEt (20 ml) の溶液に diazomethane (大過剰) の ether 溶液を氷冷下滴下し、0 °C で 5 時間攪拌する。反応終了後溶媒を減圧下留去する。残渣をカラムクロマトグラフィー (benzene:AcOEt = 20:1) にて精製し、黄色プリズム晶 (19 mg, 34%), mp 161-162 °C (hexane-AcOEt より再結晶), を得る。この化合物は前述の quinone 体 (154) に一致した。

2-[(1-Benzyl-5-ethoxycarbonylpyrrol-3-yl)methyl]benzoic Acid (157): Argon 気流下 NH-methylene acid (151) (647 mg) を DMSO (40 ml) に溶解した溶液を 50% NaH (287 mg) に加え、氷冷下 30 分攪拌する。次いで benzyl chloride (0.685 ml) を加え 50 °C で 30 分攪拌する。反応終了後反応液を氷-濃塩酸の中に注加し ether にて抽出する。有機層を Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 水溶液にて抽出し ether 層と水層に分離する。アルカリ層を希塩酸にて酸性にし AcOEt にて抽出する。この有機層は水洗し乾燥後溶媒を減圧にて留去する。残渣をカラムクロマトグラフィー (CHCl<sub>3</sub>:MeOH = 10:1) にて精製し無色微細針状晶 (420 mg, 49%), mp 132.5-134.5 °C (EtOH-H<sub>2</sub>O), を得る。

Anal. Calcd C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub>: C, 72.71; H, 5.82; N, 3.85. Found: 72.64; H, 5.85; N, 3.69. IR<sub>vmax</sub>.cm<sup>-1</sup>: 1690 (CO). NMR $\delta$ : 1.23 (3H, t, J=8 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.17 (2H, q, J=8 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.23 (2H, s, ArCH<sub>2</sub>Ar'), 5.47 (2H, s, NCH<sub>2</sub>Ph), 6.60-7.10 (10H, m, ArH), 8.03 (1H, dif d, J=8 Hz, C<sub>6</sub>-H of benzoic acid), 8.70 (1H, br s, OH). MS<sub>m/z</sub>: 91 (100%), 363 (M<sup>+</sup>, 59%).

有機層の方は水洗し乾燥後溶媒を減圧にて留去する。残渣をカラムクロマトグラフィー (benzene) にて精製し ethyl 1-benzyl-4-(2-benzyloxycarbonylbenzoyl)-pyrrole-2-carboxylate (158) (159 mg, 15%) を無色油状物として得る。

NMR $\delta$ : 1.22 (3H, t, J=8 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.14 (2H, s, ArCH<sub>2</sub>Ar'), 4.15 (2H, q, J=8 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 5.23 and 5.40 (each 1H, d, J=2 Hz, s, CH<sub>2</sub>Ph), 6.55 and 6.75 (each 1H, d, J=2 Hz, pyrrole C<sub>2</sub>- and C<sub>4</sub>-H), 6.90-8.02 (14H, m, ArH). MS<sub>m/z</sub>: 91 (100%), 453 (M<sup>+</sup>, 20%). この benzyl ester

(158) を精製することなく EtOH (4 ml) に溶解させ 10% Pd/C (107 mg) 存在下常温常圧にて 45 分接触還元を行う。反応終了後触媒をろ過して除き、ろ液の溶媒を減圧にて留去し無色針状晶 [96 mg, (total 516 mg), 60% from 151], mp 120-123 °C, を得る。

この benzyl 化反応における N-benzylmethylene-acid (157) と N-benzyl-O-benzyl ester (158) との生成比は一定せず、157 のみを得られる場合もある。

Ethyl 1-Benzyl-9-oxo-4,9-dihydro-1H-benz[f]indole-2-carboxylate (156): N-Benzylmethylene acid (157) (210 mg), CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H (2 ml) の溶液の中に (CF<sub>3</sub>CO)<sub>2</sub>O (0.12 ml) を氷冷下加え、argon 気流下室温で 1 時間攪拌する。反応終了後溶媒を減圧にて留去し、残渣を AcOEt にて抽出する。有機層を 5% NaHCO<sub>3</sub>, 飽和食塩水にて洗浄後乾燥し、溶媒を減圧にて留去する。残渣をカラムクロマトグラフィー (benzene) にて精製し、黄色針状晶 (160 mg, 80%), mp 158.5-160 °C (benzene より再結晶), を得る。 Anal. Calcd C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>: C, 76.50; H, 5.54; N, 4.06. Found: C, 76.66; H, 5.54; N, 3.81. IR<sub>vmax</sub>.cm<sup>-1</sup>: 1715 and 1645 (CO). <sup>1</sup>H-NMR(400 MHz)δ: 1.32 (3H, t, J=7 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.18 (2H, s, C<sub>4</sub>-H<sub>2</sub>), 4.29 (2H, q, J=7 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 6.36 (2H, s, NCH<sub>2</sub>Ph), 7.03 (1H, s, C<sub>2</sub>-H), 7.10-7.28 (5H, m, ArH), 7.42 (1H, 1H, t, J=7 Hz, C<sub>6</sub>- or C<sub>7</sub>-H), 7.45 (1H, dd, J=2 Hz and 7 Hz, C<sub>5</sub>-H), 7.53 (1H, t, J=7 Hz, C<sub>7</sub>- or C<sub>6</sub>-H), 8.31 (1H, dd, J=2 Hz and 7 Hz, C<sub>8</sub>-H); <sup>13</sup>C-NMRδ: 14.17 (q, CMe), 28.22 (t, C-4), 49.19 (t, NCH<sub>2</sub>), 60.53 (t, OCH<sub>2</sub>), 114.43 (d, ArC), 126.02 (d, ArC of benzyl group), 126.14 (d), 126.29 (d), 126.57 (d)(each ArC), 127.74 (d, ArC of benzyl group), 128.11 (d), 128.35 (s), 129.37 (s), 130.65 (s), 131.09 (d), 133.50 (s), 138.40 (s), 139.43 (s)(each ArC), 160.12 (s, OC=O), 176.00 (s, CC=O). NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)δ [keto form (156a)]: 1.25 (3H, t, J=7 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.24 (2H, q, J=7 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.27 (2H, s, C<sub>4</sub>-H<sub>2</sub>), 6.25 (2H, s, NCH<sub>2</sub>Ph), 6.99 (2H, d, J=7 Hz, C<sub>2</sub>- and C<sub>6</sub>-H of benzyl group), 7.09 (1H, s, C<sub>3</sub>-H), 7.11-7.35 (3H, m, ArH), 7.48 (1H, dt, J=2 Hz and 7 Hz, C<sub>6</sub>- or C<sub>7</sub>-H), 7.59 (1H, dd, J=2 Hz and 7 Hz, C<sub>5</sub>-H), 7.64 (1H, dt, J=2 Hz and 7 Hz, C<sub>7</sub>- or C<sub>6</sub>-H), 8.14 (1H, dd, J=2 Hz and 7 Hz, C<sub>8</sub>-H); [enol form (156b)]: 1.29 (3H, t, J=7 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.29 (2H, q, J=7 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 6.30 (2H, s, NCH<sub>2</sub>Ph), 6.94 (2H, d, J=7 Hz, C<sub>2</sub>- and C<sub>6</sub>-H of benzyl group), 7.11-7.35 (5H, m, ArH), 7.47 (1H, s, C<sub>3</sub>-H), 7.86 (1H, s, C<sub>4</sub>-H), 7.89 (1H, dd, J=2 Hz and 7 Hz, C<sub>5</sub>-H), 8.23 (1H, dd,

$J=2$  Hz and 7 Hz, C<sub>8</sub>-H), 9.86 (1H, s, OH). <sup>13</sup>C-NMR\*<sup>3</sup>(DMSO-*d*<sub>6</sub>) $\delta$  [keto form (156a)]: 13.86 (q, CMe), 27.53 (t, C-4), 48.49 (t, NCH<sub>2</sub>), 60.30 (t, OCH<sub>2</sub>), 159.39 (s, OC=O), 175.11 (s, CC=O); [enol form (156b)]: 13.92 (q, CMe), 48.62 (t, NCH<sub>2</sub>), 60.27 (t, OCH<sub>2</sub>), 160.31 (s, OC=O). MS*m/z*: 91 (100%), 345 (M<sup>+</sup>, 71%).

Ethyl 1-Benzyl-4,9-dioxo-4,9-dihydro-1*H*-benz[*f*]indole-2-carboxylate (159):

a) Formation in Dimethyl Sulfoxide Solution: N-Benzyl 閉環体 (156) (50 mg), DMSO (4 ml) の溶液を室温で 22 時間攪拌する。反応終了後反応液を水に注加し AcOEt で抽出する。有機層は水洗後乾燥し溶媒を減圧にて留去する。残渣をカラムクロマトグラフィー (hexane:AcOEt = 5:1) にて精製し、初めの溶出部より原料 (156) (6 mg, 12%) を得る。次の溶出部より黄色針状晶 (13 mg, 25%), mp 167-172 °C, を得る。この化合物は以下に示す合成で得られた quinone 体 (159) と一致した。

b) Alternative Synthesis via DDQ Oxidation: DDQ (44 mg) を N-benzyl 閉環体 (156) (66 mg), DMF (4 ml), MeOH (0.5 ml) の混液に加え、室温で 2 日攪拌する。反応終了後水に注加し AcOEt にて抽出する。有機層は 5% NaHCO<sub>3</sub>, 飽和食塩水にて洗浄後乾燥し溶媒を減圧にて留去する。残渣をカラムクロマトグラフィー (benzene) にて精製し黄色プリズム晶 (62 mg, 96%), mp 169-171 °C (EtOH より再結晶, を得る。Anal. Calcd C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub>: C, 73.53; H, 4.77; N, 3.90. Found: C, 73.77; H, 4.79; N, 3.90. IR<sub>vmax</sub>.cm<sup>-1</sup>: 1710, 1675, and 1660 (CO).  $\lambda_{max}$ .(EtOH)(log $\epsilon$ ): 267 (4.70), 325 (3.75), 370 (3.45). NMR(DMSO-*d*<sub>6</sub>) $\delta$ :

---

\*3 これら以外の芳香族炭素で keto 体か enol 体かどちらの由来か不明なもの:  
110.64, 111.22, 114.49, 120.68, 121.51, 122.29, 122.41, 125.18,  
125.28, 125.46, 125.50, 125.91, 126.02, 126.12, 126.99, 127.39,  
127.59, 127.66, 127.80, 127.81, 128.05, 128.57, 128.59, 128.92,  
131.01, 131.18, 131.31, 132.58, 137.29, 138.30, 139.77, 139.81.

Keto 体と enol 体の存在比は keto 体 (156a) の C-4 位と ester 基の methylene の強度と enol 体 (156b) の ester 基の methylene の強度を基に算出した。

1.26 (3H, t,  $J=7$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 4.26 (2H, q,  $J=7$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 6.18 (2H, s,  $\text{NCH}_2\text{Ph}$ ), 7.09 (2H, d,  $J=7$  Hz,  $\text{C}_2$ - and  $\text{C}_6$ -H of benzyl group), 7.21-7.33 (3H, m,  $\text{C}_3$ -  $\text{C}_4$ - and  $\text{C}_5$ -H of benzyl group), 7.40 (1H, s,  $\text{C}_3$ -H), 7.82-7.89 (2H, m,  $\text{C}_6$ - and  $\text{C}_7$ -H), 8.05-8.13 (2H, m,  $\text{C}_5$ - and  $\text{C}_8$ -H). MS  $m/z$ : 91 (100%), 359 ( $\text{M}^+$ , 47%).

Ethyl 1-Benzyl-9-methoxy-1H-benz[f]indole-2-carboxylate (160): N-Benzyl 閉環体 (156) (518 mg), DMF (17 ml) の溶液を  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (630 mg) に氷冷下加え、これに argon 気流下 dimethyl sulfate (0.142 ml) を加え室温で 1 時間攪拌する。反応終了後反応液を氷水に注加し ether にて抽出する。有機層を水、5%  $\text{NaHCO}_3$ , 飽和食塩水で洗浄後溶媒を減圧にて留去する。残渣をカラムクロマトグラフィー (hexane:AcOEt =10:1) にて精製し黄色プリズム晶 (430 mg, 80%), mp 83-86 °C (EtOH より再結晶), を得る。Anal. Calcd  $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ : C, 76.86; H, 5.89; N, 3.90. Found: C, 76.72; H, 5.87; N, 3.83. IR $_{\text{vmax}}$ . $\text{cm}^{-1}$ : 1710 (CO). NMR(400 MHz) $\delta$ : 1.35 (3H, t,  $J=7.3$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3.84 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 4.33 (2H, q,  $J=7.3$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 6.23 (2H, s,  $\text{NCH}_2\text{Ph}$ ), 6.98 (2H, d,  $J=6.9$  Hz,  $\text{C}_2$ - and  $\text{C}_6$ -H of benzyl group), 7.10-7.22 (3H, m, ArH), 7.34 and 7.42 (each 1H, dt,  $J=8.8$  and 1.5 Hz,  $\text{C}_6$ - and  $\text{C}_7$ -H), 7.52 (1H, s,  $\text{C}_3$ -H), 7.93 (1H, d,  $J=8.8$  Hz,  $\text{C}_5$ - or  $\text{C}_8$ -H), 8.02 (1H, s,  $\text{C}_4$ -H), 8.15 (1H, d,  $J=8.8$  Hz,  $\text{C}_8$ - or  $\text{C}_5$ -H). MS $m/z$ : 359 ( $\text{M}^+$ , 100%).

Ethyl 9-Methoxy-1H-benz[f]indole-2-carboxylate (61): N-Benzyl-9-methoxybenz[f]indole (266 mg), anisole (4.5 ml) の溶液を aluminum chloride (411 mg) に氷冷下加え、argon 気流下室温で 3 時間攪拌する。反応終了後反応液を氷水に注加し benzene で抽出する。有機層を希塩酸、5%  $\text{NaHCO}_3$ , 飽和食塩水にて洗浄後乾燥し溶媒を減圧にて留去する。残渣をカラムクロマトグラフィー (hexane: $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  = 1:2) にて精製し黄色針状晶 (144 mg, 72%), mp 143-144 °C (EtOH より再結晶), を得る。Anal. Calcd  $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_3$ : C, 71.36; H, 5.61; N, 5.20. Found: C, 71.25; H, 5.66; N, 5.21. この化合物は NH 閉環体 (152) の直接 methyl 化によって得られた 9-methoxybenz[f]indole (61) と一致した。

この脱 benzyl 化の際に溶媒として benzene を用いると生成物は複雑な混合物となった。

Measurement of the NMR Spectrum of Ethyl 9-Methoxy-1H-benz[f]indole-2-carboxylate (61) using Shift Reagent and Treatment of the Data: 文献<sup>33)</sup>に従い、9-methoxybenz[f]indole (61) (8.8 mg) を CDCl<sub>3</sub> (0.3 ml) に溶解し、これに Eu(dpm)<sub>3</sub> [tris(dipivalomethanato)-europium] を 0.1 モルずつ順次加えていく。Induced shift (ppm) を各モル毎にプロットしていくと直線関係が得られる。これを外挿し 61:Eu(dpm)<sub>3</sub> = 1:1 の錯体を仮定し、その shift 値を S 値とし、この値を文献の 7-methoxyindole (164), 4-methoxyindole (165) と比較する。その結果 9-methoxybenz[f]indole (61) の S 値は 7-methoxyindole (164) と良く類似していた。

9-Methoxy-1H-benz[f]indole (169): Ethyl 9-methoxybenz[f]indole-2-carboxylate (61) (50 mg), EtOH (3 ml) の溶液に KOH (83 mg) を加え 60 °C で 4 時間攪拌する。反応終了後反応液を水に注加し、10% HCl にて酸性とした後 AcOEt にて抽出する。有機層を飽和食塩水で洗浄後乾燥し溶媒を減圧にて留去し、黄色結晶 (168), mp 194-209 °C, を得る。IR<sub>vmax</sub>.cm<sup>-1</sup>: 3420 (NH), 1680 (CO). NMR $\delta$ : 4.13 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 7.2-8.3 (6H, m, ArH), 9.15 (1H, br s, NH or OH). MS<sub>m/z</sub>: 208 (100%), 241 (M<sup>+</sup>, 72%). High Resolution MS<sub>m/z</sub>: Calcd C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>3</sub>: 241.0739. Found: 241.0748.

得られた 9-methoxybenz[f]indole-2-carboxylic acid (168) と copper chromite (7 mg), quinoline (1 ml) との混合物を 200 °C で 45 分攪拌する。反応終了後反応液を氷水に注加し AcOEt にて抽出する。有機層を 5% HCl, 5% NaHCO<sub>3</sub>, 飽和食塩水にて洗浄後乾燥し溶媒を減圧にて留去する。残渣をカラムクロマトグラフィー (hexane: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 1:1) にて精製し、淡赤色結晶 [20 mg, 55% from 61], mp 113.5-124 °C (unstable) (Et<sub>2</sub>O-hexane より再結晶), を得る。IR<sub>vmax</sub>.cm<sup>-1</sup>: 3310 (NH). NMR $\delta$ : 4.012 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 6.70 (1H, m, C<sub>3</sub>-H, D<sub>2</sub>O 添加により d, J=3.5 Hz となる), 7.20-8.35 (7H, m, ArH and NH). MS<sub>m/z</sub>: 182 (100%), 197 (M<sup>+</sup>, 58%). High Resolution MS<sub>m/z</sub>: Calcd C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>NO: 197.0834. Found: 197.0848.

### 第三章 第五節の実験

2-[(2-Ethoxycarbonyl-3-methyl-1H-pyrrol-4-yl)carbonyl]benzoic Acid (176): Aluminum chloride (13.33 g), 1,2-dichloroethane (40 ml) の懸濁液に phthalic anhydride (7.41 g) を氷冷下加える。この中に 3-methyl-pyrrole (170)<sup>63)</sup> (3.83 g), 1,2-dichloroethane (30 ml) の溶液を加え、3 時間加熱還流する。反応終了後反応液を水と 2N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> に注加し無機物を溶解し、AcOEt で抽出する。有機層を飽和食塩水で洗浄後乾燥し溶媒を減圧にて留去する。得られた残渣を H<sub>2</sub>O-EtOH より再結晶し無色針状晶 (5.39 g, 72%), mp 171-173 °C, を得る。Anal. Calcd C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>5</sub>: C, 63.78; H, 5.02; N, 4.65. Found: C, 63.63; H, 5.03; N, 4.61. IR<sub>vmax</sub>.cm<sup>-1</sup>: 3250 (NH), 1695 and 1640 (CO). NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 1.28 (3H, t, J=7.5 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.52 (3H, s, ArCH<sub>3</sub>), 4.26 (2H, q, J=7.5 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 6.78 (1H, d, J=4 Hz, C<sub>5</sub>-H), 7.25-8.00 (5H, m, ArH and COOH), 11.90 (1H, br s, NH). MSm/z: 134 (100%), 301 (M<sup>+</sup>, 48%).

2-[(2-Ethoxycarbonyl-3-methyl-1H-pyrrol-4-yl)methyl]benzoic Acid (177): 3-Methylketo acid (176) (1.54 g), CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H (12 ml) の溶液に Et<sub>3</sub>SiH (2.5 ml) を加え室温で 24 時間攪拌する。反応終了後溶媒を室温で減圧下留去する。得られた残渣を AcOEt に溶解し飽和食塩水で洗浄後乾燥。溶媒を減圧にて留去し、得られた残渣を EtOH から再結晶し無色プリズム晶 (0.603 g, 41%), mp 185-189 °C, を得る。Anal. Calcd C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub>: C, 66.89; H, 5.96; N, 4.87. Found: C, 66.74; H, 5.95; N, 4.88. IR<sub>vmax</sub>.cm<sup>-1</sup>: 3290 (NH), 1670 (CO). NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 1.27 (3H, t, J=7.5 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.15 (3H, s, ArCH<sub>3</sub>), 4.08 (2H, s, ArCH<sub>2</sub>), 4.22 (2H, q, J=7.5 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 6.51 (1H, d, J=4 Hz, C<sub>5</sub>-H), 7.00-7.90 (5H, m, ArH and COOH), 11.10 (1H, br s, NH). MSm/z: 196 (100%), 287 (M<sup>+</sup>, 66%).

2-[(1-Benzyl-2-ethoxycarbonyl-3-methyl-1H-pyrrol-4-yl)methyl]benzoic Acid (178):

i) Benzylation: 3-Methylmethylene acid (177) (288 mg), DMSO (4 ml) の溶液に 60% NaH (100 mg) に argon 気流下加え、70 °C で 20 分攪拌する。これに benzyl chloride (0.288 ml) を加え 70 °C で 20 分攪拌する。反応終了後

反応液を氷水と希塩酸の混液に注加し AcOEt にて抽出する。有機層を sat. NaHCO<sub>3</sub>, 飽和食塩水にて洗浄後乾燥し溶媒を減圧にて留去する。残渣をカラムクロマトグラフィー (hexane:AcOEt = 10:1) にて精製し淡黄色結晶 (440 mg, 94%) を得る。NMR $\delta$ : 1.25 (3H, t,  $J=8$  Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.22 (3H, s, ArCH<sub>3</sub>), 4.16 (2H, s, ArCH<sub>2</sub>), 4.23 (2H, q,  $J=8$  Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 5.27 and 5.39 (each 2H, s, NCH<sub>2</sub>Ph and OCH<sub>2</sub>), 6.51 (1H, s, C<sub>5</sub>-H), 6.85-7.60 (13H, m, ArH), 7.90 (1H, m, ArH). MS $m/z$ : 91 (100%), 467 (M<sup>+</sup>, 33%).

ii). Hydrogenolysis: 上記 dibenzyl 体, EtOH (30 ml) の溶液に 10% Pd-C (71 mg) を加え室温で常圧下 1 時間接触還元を行う。反応終了後触媒をろ過して除きろ液を減圧にて濃縮し無色微細針状晶 (250 mg, 66% from 177), mp 127-129 °C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-hexane より再結晶), を得る。Anal. Calcd C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>4</sub>: C, 73.19; H, 6.14; N, 3.71. Found: C, 72.90; H, 6.11; N, 3.73. IR $\nu_{\max}$ .cm<sup>-1</sup>: 1685 (CO). NMR $\delta$ : 1.22 (3H, t,  $J=7.5$  Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.22 (3H, s, ArCH<sub>3</sub>), 4.18 (2H, q,  $J=7.5$  Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.25 (2H, s, ArCH<sub>2</sub>), 5.40 (2H, s, NCH<sub>2</sub>Ph), 6.50 (1H, s, C<sub>5</sub>-H), 6.80-8.15 (9H, m, ArH), 10.95 (1H, br s, COOH). MS $m/z$ : 91 (100%), 377 (M<sup>+</sup>, 25%).

Ethyl 1-Benzyl-3-methyl-9-oxo-4,9-dihydro-1H-benz[f]indole-2-carboxylate (179): N-Benzyl-3-methylmethylenic acid (178) (160 mg), CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H (1.2 ml) の溶液に (CF<sub>3</sub>CO)<sub>2</sub>O (0.089 ml) を氷冷下滴下し室温で 1 時間攪拌する。反応終了後溶媒を減圧にて留去し得られた残渣を AcOEt に溶解する。有機層を sat. NaHCO<sub>3</sub>, 飽和食塩水にて洗浄後乾燥し溶媒を減圧にて留去する。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (CHCl<sub>3</sub>:hexane = 1:1) にて精製し黄色板状晶 (110 mg, 72%), mp 196-200.5 °C (AcOEt-EtOH より再結晶), を得る。Anal. Calcd C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>: C, 76.86; H, 5.89; N, 3.90. Found: C, 76.69; H, 5.88; N, 3.74. IR $\nu_{\max}$ .cm<sup>-1</sup>: 1690 and 1635 (CO). NMR  $\delta$ : 1.30 (3H, t,  $J=7.5$  Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.35 (3H, s, ArCH<sub>3</sub>), 4.02 (2H, s, ArCH<sub>2</sub>), 4.32 (2H, q,  $J=7.5$  Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 6.33 (2H, s, NCH<sub>2</sub>Ph), 6.80-8.45 (9H, m, ArH). MS $m/z$ : 91 (100%), 359 (M<sup>+</sup>, 57%).

Ethyl 1-Benzyl-9-methoxy-3-methyl-1H-benz[f]indole-2-carboxylate (180): 3-Methyl 閉環体 (179) (402 mg), DMF (17 ml) の溶液を K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (467 mg) に氷冷下加え、次いで dimethyl sulfate (0.159 ml) を加え 0 °C で 20 分

攪拌する。反応終了後反応液を氷水に注加し ether にて抽出する。有機層を 10% HCl, 飽和食塩水にて洗浄後乾燥し溶媒を減圧にて留去する。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (hexane: AcOEt = 10:1) にて精製し淡黄色プリズム晶 (235 mg, 56%), mp 89-92 °C (hexane より再結晶), を得る。IR<sub>vmax</sub>.cm<sup>-1</sup>: 1700 (CO). NMR $\delta$ : 1.30 (3H, t,  $J=7.5$  Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.65 (3H, s, ArCH<sub>3</sub>), 3.82 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 4.33 (2H, q,  $J=7.5$  Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 6.11 (2H, s, NCH<sub>2</sub>Ph), 6.80-8.45 (9H, m, ArH). MS $m/z$ : 373 (M<sup>+</sup>, 100%). High Resolution MS $m/z$ : Calcd C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub>: 373.1678. Found: 373.1676.

1-Benzyl-9-methoxy-3-methyl-1H-benz[f]indole (189): 3-Methyl-benz[f]indole (180) (100 mg), KOH (93 mg), EtOH (2 ml) の混液を 45 分加熱還流する。反応終了後反応液を氷水に注加し希塩酸で酸性とし得られた結晶をろ過する。これを水洗し乾燥し黄色結晶 (88 mg), mp 230-236 °C, を得る。この粗 carboxylic acid に copper chromite (10 mg), quinoline (1 ml) を加え 200 °C で 15 分攪拌する。反応終了後反応液を氷水に注加し AcOEt で抽出する。有機層を 10% HCl, sat. NaHCO<sub>3</sub>, 飽和食塩水にて洗浄後乾燥し溶媒を減圧にて留去する。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (hexane: AcOEt = 10:1) にて精製し褐色油状物 (76.9 mg, 95%) を得る。IR<sub>vmax</sub>.cm<sup>-1</sup> (neat): 特徴的吸収なし。NMR $\delta$ : 2.36 (3H, d,  $J=1.5$  Hz, ArCH<sub>3</sub>), 3.83 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 5.59 (2H, s, NCH<sub>2</sub>Ph), 6.90 (1H, d,  $J=1.5$  Hz, C<sub>2</sub>-H), 7.3-8.23 (10H, m, ArH). MS $m/z$ : 301 (M<sup>+</sup>, 100%). この化合物は picrate として精製した。黒色針状晶, mp 135-136 °C (EtOH). Anal. Calcd C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>NO·C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>: C, 61.13; H, 4.18; N, 10.56. Found: C, 61.14; H, 4.28; N, 10.52.

Ethyl 1-Benzyl-4-formyl-9-methoxy-1H-benz[f]indole-2-carboxylate (182): POCl<sub>3</sub> (0.035 ml), DMF (0.5 ml) の混合物を 0 °C で 30 分攪拌する。これに 9-methoxybenz[f]indole (160) (91 mg), DMF (1.5 ml) の溶液を加え 60 °C で 4 時間攪拌する。反応終了後反応液を氷水に注加し 10% Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> にてアルカリ性とし AcOEt にて抽出する。有機層を 10% HCl, 飽和食塩水にて洗浄後乾燥し溶媒を減圧にて留去する。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (hexane: AcOEt = 20:1) にて精製し黄色プリズム晶 (43 mg, 44%), mp 146.5-148 °C (EtOH より再結晶), を得る。Anal. Calcd C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub>: C, 74.40; H, 5.46; N, 3.62. Found: C,

74.44; H, 5.57; N, 3.67. IR<sub>vmax</sub>.cm<sup>-1</sup>: 1720 and 1660 (CO). NMR(400 MHz)δ: 1.37 (3H, t, J= 7.1 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.86 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 4.36 (2H, q, J=7.1 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 6.27 (2H, s, NCH<sub>2</sub>Ph), 6.97 (2H, d, J=7.3 Hz, C<sub>2</sub>- and C<sub>6</sub>-H of benzyl group), 7.13-7.30 (3H, m, ArH), 7.48-7.65 (2H, m, C<sub>6</sub>- and C<sub>7</sub>-H), 8.23 (1H, d, J=8.8 Hz, C<sub>8</sub>-H), 8.29 (1H, s, C<sub>3</sub>-H), 9.08 (1H, d, J=8.8 Hz, C<sub>5</sub>-H), 11.19 (1H, s, CHO). MS<sub>m/z</sub>: 91 (100%), 387 (M<sup>+</sup>, 89%).

Ethyl 1-Benzyl-4-bromo-9-methoxy-1H-benz[f]indole-2-carboxylate (183): 9-Methoxybenz[f]indole (160) (288 mg), AcOH (7.5 ml) の溶液に Br<sub>2</sub> (0.045 ml) を加え、室温で 5 分攪拌する。反応終了後反応液を氷水に注加し、生じた結晶をろ過し、10% NaHCO<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>O にて洗浄後乾燥する。粗結晶をカラムクロマトグラフィー (hexane:AcOEt = 10:1) にて精製し黄色プリズム晶 (338 mg, 96%), mp 130-132 °C (EtOH より再結晶), を得る。Anal. Calcd C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>BrNO<sub>3</sub>: C, 63.03; H, 4.60; N, 3.20. Found: C, 62.86; H, 4.58; N, 3.27. IR<sub>vmax</sub>.cm<sup>-1</sup>: 1710 (CO). NMR(400 MHz)δ: 1.37 (3H, t, J=7.1 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.83 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 4.35 (2H, q, J=7.1 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 6.22 (2H, s, NCH<sub>2</sub>Ph), 6.98 (2H, d, J=6.8 Hz, C<sub>2</sub>- and C<sub>6</sub>-H of benzyl group), 7.12-7.23 (3H, m, ArH), 7.42-7.50 (2H, m, C<sub>6</sub>- and C<sub>7</sub>-H), 7.61 (1H, s, C<sub>3</sub>-H), 8.16 and 8.31 (each 1H, m, C<sub>5</sub>- and C<sub>8</sub>-H). MS<sub>m/z</sub>: 91 (100%), 437 (M<sup>+</sup>, 74%), 439 (M<sup>+</sup>+2, 75%).

1-Benzyl-9-methoxy-1H-benz[f]indole (186): 9-Methoxybenz[f]indole (160) (99.2 mg), KOH (96 mg), EtOH (1.5 ml) の混液を 30 分加熱還流する。反応終了後反応液を氷水に注加し希塩酸で酸性とし AcOEt にて抽出する。有機層は水洗後乾燥し溶媒を減圧にて留去する。得られた粗 carboxylic acid (84 mg) と copper chromite (15 mg), quinoline (1.5 ml) の混合物を 200 °C で 15 分攪拌する。反応終了後反応液を氷水に注加し、AcOEt で抽出する。有機層は 10% HCl, sat. NaHCO<sub>3</sub>, 飽和食塩水にて洗浄後乾燥し溶媒を減圧にて留去する。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (hexane:AcOEt =10:1) にて精製し淡褐色油状物 (unstable) (73.8 mg, 93%) を得る。IR<sub>vmax</sub>.cm<sup>-1</sup>(neat): 特徴的吸収なし。NMR(400 MHz)δ: 3.87 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 5.72 (2H, s, NCH<sub>2</sub>Ph), 6.67 (1H, d, J=3.4 Hz, C<sub>3</sub>-H), 7.11 (2H, d, J=6.8 Hz, C<sub>2</sub>- and C<sub>6</sub>-H of benzyl group), 7.18-7.40 (5H,

m, ArH), 7.22 (1H, d,  $J=3.4$  Hz, C<sub>7</sub>-H), 7.92 (1H, s, C<sub>4</sub>-H), 7.93 and 8.13 (each 1H, d,  $J=8.8$  Hz, C<sub>5</sub>- and C<sub>6</sub>-H). MS<sub>m/z</sub>: 91 (100%), 287 (M<sup>+</sup>, 80%). High Resolution MS<sub>m/z</sub>: Calcd C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>NO: 287.1310. Found: 287.1322.

1-Benzyl-3-formyl-9-methoxy-1H-benz[f]indole (187): POCl<sub>3</sub> (0.068 ml), DMF (0.5 ml) の混合物を 0 °C で 30 分攪拌する。これに 1-benzyl-9-methoxybenz[f]indole (186) (70.0 mg), DMF (0.5 ml) の溶液を加え 0 °C で 30 分攪拌する。反応終了後反応液を氷水に注加し 10% NaOH にてアルカリ性とし AcOEt にて抽出する。有機層を飽和食塩水にて洗浄後乾燥し溶媒を減圧にて留去する。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(hexane:AcOEt = 10:1) にて精製し無色結晶 (52.9 mg, 69%), mp 131-134 °C (EtOH より再結晶), を得る。 Anal. Calcd C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>: C, 79.98; H, 5.43; N, 4.44. Found: C, 74.92; H, 5.46; N, 4.54. IR<sub>vmax</sub>.cm<sup>-1</sup>: 1650 (CO). NMR(400 MHz)δ: 3.89 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 5.77 (2H, s, NCH<sub>2</sub>Ph), 7.21 (2H, d,  $J=6.8$  Hz, ArH), 7.27-7.50 (5H, m, ArH), 7.80 (1H, s, C<sub>2</sub>-H), 8.03 and 8.15 (each 1H, d,  $J=8.3$  Hz, C<sub>5</sub>- and C<sub>6</sub>-H), 8.68 (1H, s, C<sub>4</sub>-H), 9.97 (1H, s, CHO). MS<sub>m/z</sub>: 91 (100%), 315 (M<sup>+</sup>, 70%).

1-Benzyl-3-[2-(1,3-dithiolanyl)]-9-methoxy-1H-benz[f]indole (188): 3-Formylbenz[f]indole (187) (52.9 mg), AcOH (1.5 ml) の混液に 1,2-ethanedithiol (0.035 ml), BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O (0.031 ml) を加え室温で 45 分攪拌する。反応終了後反応液を氷水に注加し 5% NaOH でアルカリ性とした後 AcOEt にて抽出する。有機層は 5% NaOH, 飽和食塩水にて洗浄後乾燥し溶媒を減圧にて留去する。淡赤色油状物 (66.0 mg, 100%) を得る。IR<sub>vmax</sub>.cm<sup>-1</sup>(neat): 特徴的吸収なし。NMRδ: 3.41 (4H, s, SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 3.82 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 5.62 (2H, s, NCH<sub>2</sub>Ph), 6.08 [(1H, s, C<sub>2</sub>-H or ArCH(S)<sub>2</sub>], 6.95-7.55 (8H, m, ArH), 7.8-8.2 (3H, m, ArH). MS<sub>m/z</sub>: 105 (100%), 391 (M<sup>+</sup>, 60%). High Resolution MS<sub>m/z</sub>: Calcd C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>NOS<sub>2</sub>: 391.1065. Found: 391.1053.

1-Benzyl-9-methoxy-3-methyl-5,6,7,8-tetrahydro-1H-benz[f]indole (190):

a) From Dithioketal (188): Dithioketal (188) (66.0 mg), Raney Ni-W4 (wet volume 0.8 ml), EtOH (12 ml), AcOEt (2 ml) の混合物を 30 分加熱

還流する。反応終了後触媒をろ過して除き、溶媒を留去し得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (benzene) にて精製し無色油状物 (26.0 mg, 51%) を得る。 IR<sub>vmax</sub>.cm<sup>-1</sup> (neat): 特徴的吸収なし。 UV<sub>λmax</sub>.(EtOH)nm(log<sub>e</sub>): 228 (4.38), 267 (3.57), 280 (3.61), 292 (3.60). NMR $\delta$ : 1.6-2.1 (4H, m, C<sub>6</sub>- and C<sub>7</sub>-H), 2.25 (3H, s, ArCH<sub>3</sub>), 2.6-3.15 (4H, m, C<sub>5</sub>- and C<sub>8</sub>-H), 3.61 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 5.48 (2H, s, NCH<sub>2</sub>Ph), 6.67 (1H, s, C<sub>2</sub>-H), 6.85-7.4 (6H, m, ArH). MS<sub>m/z</sub>: 91 (100%), 305 (M<sup>+</sup>, 83%). High Resolution MS<sub>m/z</sub>: Calcd C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>NO: 305.1780. Found: 305.1778.

b) From 3-Methylbenz[*f*]indole (189): 3-Methylbenz[*f*]indole (189) (36.4 mg), Raney Ni-W4 (wet volume 1 ml), EtOH (1 ml) の混合物を 1 時間加熱還流する。Raney Ni (wet volume 1 ml) を追加しさらに 30 分加熱還流する。反応終了後触媒をろ過して除き、溶媒を留去し得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (hexane:AcOEt = 10:1) にて精製し無色油状物 (26.8 mg, 73%) を得る。この化合物は dithioketal (188) の脱硫から得られた tetrahydrobenz[*f*]indole (190) と一致した。

Ethyl 4-[(2-(Hydroxymethyl)phenyl)methyl]-1*H*-pyrrole-2-carboxylate (191): NH-Methylene acid (151) (2.74 g), THF (35 ml) の溶液を NaBH<sub>4</sub> (492 mg), THF (11 ml) の懸濁液に氷冷下滴下する。次いで BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O (1.85 ml) を氷冷下加え argon 気流下室温で 4.5 時間攪拌する。反応終了後反応液を氷水に注加し、AcOEt にて抽出する。有機層を sat.NaHCO<sub>3</sub>, 飽和食塩水にて洗浄後乾燥し溶媒を減圧にて留去する。残渣をカラムクロマトグラフィー (hexane-AcOEt) にて精製し無色プリズム晶 (2.39 g, 92%), mp 84-85 °C (hexane-AcOEt より再結晶), を得る。 Anal. Calcd C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>: C, 69.48; H, 6.61; N, 5.40. Found: C, 69.30; H, 6.64; N, 5.44. IR<sub>vmax</sub>.cm<sup>-1</sup>: 3270 (NH), 1660 (CO). NMR $\delta$ : 1.24 (3H, t, *J*=7 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.61(1H, s, OH), 3.79 (2H, s, ArCH<sub>2</sub>O), 4.17 (2H, q, *J*=7 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.59 (2H, s, ArCH<sub>2</sub>Ar'), 6.40-6.73 (2H, m, ArH), 7.02-7.43 (4H, m, ArH), 9.52 (1H, br s, NH). MS<sub>m/z</sub>: 140 (100%), 259 (M<sup>+</sup>, 43%).

Ethyl 4-[(2-Formylphenyl)methyl]-1*H*-pyrrole-2-carboxylate (192): Alcohol 体 (191) (1.00 g), active MnO<sub>2</sub> (6.20 g), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml) の混合物を 2 時間加熱還流する。反応終了後無機物をろ過して除きろ液を減圧にて濃縮する。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(hexane-AcOEt) にて精製し無色プリズム晶(0.82

g, 83%), mp 77-80 °C (hexane-AcOEt より再結晶), を得る。Anal. Calcd  $C_{15}H_{15}NO_3$ : C, 70.02; H, 5.88; N, 5.44. Found: C, 69.97; H, 5.86; N, 5.54.  $IR_{\nu_{max}, cm^{-1}}$ : 3230 (NH), 1680 (CO). NMR  $\delta$ : 1.28 (3H, t,  $J=7$  Hz,  $CH_2CH_3$ ), 4.20 (2H, s, ArCH<sub>2</sub>Ar'), 4.23 (2H, q,  $J=7$  Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 6.62 (2H, d,  $J=3$  Hz, ArH), 7.1-7.9 (4H, m, ArH), 8.75-9.3 (1H, br s, NH), 10.20 (1H, s, CHO). MSm/z: 257 ( $M^+$ , 100%).

Ethyl 1H-Benz[f]indole-2-carboxylate (141): Formyl 体 (192) (669 mg),  $CH_2Cl_2$  (10 ml) の溶液に  $CF_3CO_2H$  (0.600 ml) を加え 0 °C で 40 分攪拌する。反応終了後溶媒を減圧にて留去し得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (benzene) にて精製し淡黄色プリズム晶 (574 mg, 92%), mp 188-190 °C (benzene より再結晶), を得る。Anal. Calcd  $C_{15}H_{13}NO_2$ : C, 75.30; H, 5.48; N, 5.85. Found: C, 75.29; H, 5.44; N, 5.72.  $IR_{\nu_{max}, cm^{-1}}$ : 3300 (NH), 1680 (CO). NMR $\delta$ : 1.44 (3H, t,  $J=7$  Hz,  $CH_2CH_3$ ), 4.43 (2H, q,  $J=7$  Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 7.2-7.5 (3H, m, ArH), 7.7-8.0 (3H, m, ArH), 8.15 (1H, s, C<sub>4</sub>- or C<sub>9</sub>-H), 8.80 (1H, br s, NH). MSm/z: 193 (100%), 239 ( $M^+$ , 67%).

1H-Benz[f]indole (6): 2-Carboethoxybenz[f]indole (141) (112 mg), KOH (140 mg), EtOH (1.5 ml) の混液を 30 分加熱還流する。反応終了後反応液を氷水に注加し希塩酸で酸性とし AcOEt にて抽出する。有機層は水洗後乾燥し溶媒を減圧にて留去する。得られた粗 carboxylic acid (90 mg) と copper chromite (15 mg), quinoline (0.8 ml) の混合物を 200 °C で 15 分攪拌する。反応終了後反応液を氷水に注加し、AcOEt で抽出する。有機層は 10% HCl, sat. NaHCO<sub>3</sub>, 飽和食塩水にて洗浄後乾燥し溶媒を減圧にて留去する。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (hexane:AcOEt =10:1) にて精製し淡黄色プリズム晶 (56.8 mg, 73%), mp 194-196 °C (lit. mp 192 °C<sup>15</sup>); mp 188-190 °C<sup>34</sup>) (benzene-hexane より再結晶), を得る。Anal. Calcd  $C_{12}H_9N$ : C, 86.20; H, 5.42; N, 8.38. Found: C, 86.51; H, 5.34; N, 8.33.  $IR_{\nu_{max}, cm^{-1}}$ : 3410 (NH). NMR $\delta$ : 6.65 (1H, m, C<sub>3</sub>-H), 7.15-8.20 (8H, m, ArH and NH). MSm/z: 239 ( $M^+$ , 100%).

Ethyl 4,9-Dioxo-4,9-dihydro-1H-benz[f]indole-2-carboxylate (197):  
a) Oxidation of Ethyl 9-Oxo-4,9-dihydro-1H-benz[f]indole-2-carboxylate (152): 9-Oxobenz[f]indole (152) (145 mg),  $CH_3CN$  (2.5 ml)

の溶液に ceric ammonium nitrate (1.566 g), H<sub>2</sub>O (7.5 ml) の溶液を加え室温で 24 時間攪拌する。反応終了後反応液を水に注加し生じた結晶をろ取り水洗後乾燥し黄色針状晶 (137 mg, 90%), mp 234-236 °C (CHCl<sub>3</sub>-EtOH より再結晶) を得る。Anal.

Calcd C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>4</sub>: C, 66.91; H, 4.12; N, 5.20. Found: C, 66.92; H, 4.05; N, 5.28. IR<sub>vmax</sub>.cm<sup>-1</sup>: 3220 (NH), 1720 and 1660 (CO). NMR $\delta$ : 1.42 (3H, t, J=8 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.44 (2H, q, J=7 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 7.36 (1H, d, J=3 Hz, C<sub>3</sub>-H), 7.5-7.9 (2H, m, ArH), 8.0-8.35 (3H, m, ArH and NH). MS<sub>m/z</sub>: 269 (M<sup>+</sup>, 100%).

b) Cyclization of 2-[(2-Ethoxycarbonyl-1H-pyrrol-4-yl)carbonyl]-benzoic Acid (150): Keto acid (150) (288 mg), PPA (2.42 g) の混合物を 100 °C で 3 時間攪拌する。反応終了後反応液を氷水に注加し生じた結晶をろ取り水洗後乾燥する。黄色針状晶 (219 mg, 81%), mp 232-234.5 °C (AcOEt-EtOH より再結晶), を得る。この化合物は 9-oxobenz[f]indole (152) の酸化によって得られた quinone 体 (197) と一致した。

4,9-Dioxo-4,9-dihydro-1H-benz[f]indole-2-carboxylic Acid (198): Quinone 体 (197) (271 mg), conc.H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (2 ml), AcOH (20 ml), H<sub>2</sub>O (10 ml) の混合物を封管中 130 °C で 16 時間加熱する。反応終了後反応液を氷水に注加し生じた結晶をろ取り水洗後乾燥する。黄色針状晶 (209 mg, 86%), mp > 300 °C (dec.) (EtOH-H<sub>2</sub>O より再結晶), を得る。IR<sub>vmax</sub>.cm<sup>-1</sup>: 3300-2550 (OH), 3220 (NH), 1700 and 1660 (CO). NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ : 7.17 (1H, d, J=1 Hz, C<sub>3</sub>-H), 7.84 (2H, m, C<sub>6</sub>- and C<sub>7</sub>-H), 8.09 (2H, m, C<sub>5</sub>- and C<sub>8</sub>-H), 13.38 and 13.62 (each 1H, br s, NH and COOH). MS<sub>m/z</sub>: 241 (M<sup>+</sup>, 100%). High Resolution MS<sub>m/z</sub>: Calcd C<sub>13</sub>H<sub>7</sub>NO<sub>4</sub>: 241.0375. Found: 241.0344.

1H-Benz[f]indole-4,9-dione (193): Carboxylic acid (198) (106 mg), copper chromite (11 mg), quinoline (1 ml) の混合物を 200 °C で 3 時間攪拌する。反応終了後反応液を氷水に注加し AcOEt にて抽出する。有機層を 10% HCl, sat.NaHCO<sub>3</sub>, 飽和食塩水にて洗浄後乾燥し溶媒を減圧にて留去する。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (benzene-AcOEt) にて精製し黄色針状晶 (58.8 mg, 68%), mp 288-291 °C (dec.) (lit.<sup>36</sup>) mp 282-283 °C (AcOEt-EtOH より再結晶), を得る。Anal. Calcd C<sub>12</sub>H<sub>7</sub>NO<sub>2</sub>: C, 73.09; H, 3.58; N, 7.10. Found: C, 73.03; H, 3.53; N, 7.13. IR<sub>vmax</sub>.cm<sup>-1</sup>: 3230 (NH), 1650 (CO). NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ :

6.71 and 7.38 (each 1H, C<sub>2</sub>- and C<sub>3</sub>-H), 7.80 (2H, m, C<sub>6</sub>- and C<sub>7</sub>-H),  
8.08 (2H, m, C<sub>5</sub>- and C<sub>8</sub>-H), 12.96 (1H, br s, NH). MSm/z: 197 (M<sup>+</sup>,  
100%).

### 第三章 第六節の実験

#### General Procedure for N-Benzoylation of 2-Acylindoles (202):

50% NaH (1.65 mmoles) に 2-acylindole (203) (1.50 mmoles), DMSO (5-10 ml) の溶液を加え argon 気流下 50-60 °C で 30 分乃至 2 時間攪拌する。次いで benzyl chloride (1.50 mmoles) を加え 80-100 °C で 30 分乃至 5 時間攪拌する。反応終了後反応液を水に注加し benzene あるいは chloroform にて抽出する。有機層を水洗後乾燥し溶媒を減圧にて留去する。得られた残渣をカラムクロマトグラフィーにて精製する。

a) Ethyl 1-Benzyl-1H-indole-2-carboxylate (202a): 無色針状晶 (62%), mp 58-60 °C (lit.<sup>64</sup>) mp 61-62°C (MeOH より再結晶). IR<sub>Vmax.cm<sup>-1</sup></sub>: 1710 (CO). NMR $\delta$ : 1.33 (3H, t,  $J=8$  Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.30 (2H, q,  $J=8$  Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 5.80 (2H, s, NCH<sub>2</sub>Ph), 6.8-7.8 (10H, m, ArH).

b) Ethyl 1-Benzyl-5-methoxy-1H-indole-2-carboxylate (202b): 無色針状晶 (78%), mp 64-66 °C (MeOH より再結晶). Anal. Calcd C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>: C, 73.77; H, 6.19; N, 4.53. Found: C, 73.85; H, 6.23; N, 4.54. IR<sub>Vmax.cm<sup>-1</sup></sub>: 1700 (CO). NMR $\delta$ : 1.31 (3H, t,  $J=7$  Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.79 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 4.28 (2H, q,  $J=7$  Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 5.77 (2H, s, NCH<sub>2</sub>Ph), 6.8-7.5 (9H, m, ArH). MS<sub>m/z</sub>: 91 (100%), 309 (M<sup>+</sup>, 63%).

c) Ethyl 1-Benzyl-7-methoxy-1H-indole-2-carboxylate (202c): 無色プリズム晶 (84%), mp 77-78.5 °C (EtOH より再結晶). Anal. Calcd C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>: C, 73.77; H, 6.19; N, 4.53. Found: C, 73.95; H, 6.21; N, 4.43. IR<sub>Vmax.cm<sup>-1</sup></sub>: 1710 (CO). NMR $\delta$ : 1.29 (3H, t,  $J=7$  Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.77 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 4.36 (2H, q,  $J=7$  Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 6.18 (2H, s, NCH<sub>2</sub>Ph), 6.55-7.45 (9H, m, ArH). MS<sub>m/z</sub>: 91 (100%), 309 (M<sup>+</sup>, 86%).

d) Ethyl 1-Benzyl-5-chloro-1H-indole-2-carboxylate (202d): 無色プリズム晶 (86%), mp 69-73 °C (hexane より再結晶). Anal. Calcd C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>ClNO<sub>2</sub>: C, 68.90; H, 5.14; N, 4.46. Found: C, 68.84; H, 5.05; N, 4.36. IR<sub>Vmax.cm<sup>-1</sup></sub>: 1710 (CO). NMR $\delta$ : 1.32 (3H, t,  $J=7.5$  Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.32 (2H, q,  $J=7.5$  Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 5.80 (2H, s, NCH<sub>2</sub>Ph), 6.85-7.5 (8H, m, ArH), 7.64 (1H, m, C<sub>4</sub>-H). MS<sub>m/z</sub>: 91 (100%), 313 (M<sup>+</sup>, 41%), 315 (M<sup>+</sup>+2, 17%).

e) Ethyl 1-Benzyl-7-chloro-1H-indole-2-carboxylate (202e): 無色針状晶 (66%), mp 74-76 °C (MeOH より再結晶). Anal. Calcd C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>ClNO<sub>2</sub>: C, 68.90; H, 5.14; N, 4.46. Found: C, 68.89; H, 5.05; N, 4.43.

IR<sub>Vmax</sub>.cm<sup>-1</sup>: 1715 (CO). NMRδ: 1.31 (3H, t, J=7.5 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.25 (2H, q, J=7.5 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 6.34 (2H, s, NCH<sub>2</sub>Ph), 6.28-7.73 (9H, m, ArH). MSm/z: 91 (100%), 313 (M<sup>+</sup>, 20%), 315 (M<sup>+</sup>+2, 7%).

f) Ethyl 5-Acetyl-1-benzyl-1H-indole-2-carboxylate (202f): 無色プリズム晶 (80%), mp 126.5-129 °C (benzene-hexane より再結晶). Anal.

Calcd C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>: C, 74.75; H, 5.96; N, 4.36. Found: C, 75.03; H, 5.91; N, 4.23. IR<sub>Vmax</sub>.cm<sup>-1</sup>: 1705 and 1665 (CO). NMRδ: 1.33 (3H, t, J=8 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.62 (3H, s, COCH<sub>3</sub>), 4.33 (2H, q, J=8 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 5.84 (2H, s, NCH<sub>2</sub>Ph), 6.8-7.1 (7H, m, ArH), 7.95 (1H, dd, J=9 and 2 Hz, C<sub>6</sub>-H), 8.33 (1H, d, J=2 Hz, C<sub>4</sub>-H). MSm/z: 91 (100%), 321 (M<sup>+</sup>, 61%).

g) 2-Acetyl-1-benzyl-1H-indole (202g): 無色プリズム晶 (62%), mp 130-131.5 °C (benzene-hexane より再結晶). Anal. Calcd C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>NO: C, 81.90;

H, 6.06; N, 5.62. Found: C, 82.14; H, 6.07; N, 5.60. IR<sub>Vmax</sub>.cm<sup>-1</sup>: 1650 (CO). NMR δ: 2.54 (3H, s, COCH<sub>3</sub>), 5.81 (2H, s, NCH<sub>2</sub>Ph), 6.85-7.5 (9H, m, ArH), 7.70 (1H, d, J=8 Hz, C<sub>4</sub>-H). MSm/z: 91 (100%), 249 (M<sup>+</sup>, 75%).

h) Ethyl 1-Benzyl-5-nitro-1H-indole-2-carboxylate (202h): 淡黄色針状晶 (75%), mp 120-122 °C (AcOEt-hexane より再結晶). Anal. Calcd

C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: C, 66.66; H, 4.97; N, 8.64. Found: C, 66.72; H, 4.94; N, 8.45. IR<sub>Vmax</sub>.cm<sup>-1</sup>: 1710 (CO). NMRδ: 1.35 (3H, t, J=7.5 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.35 (2H, q, J=7.5 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 5.87 (2H, s, NCH<sub>2</sub>Ph), 6.9-7.7 (7H, m, ArH), 8.14 (1H, dd, J=9 and 2.5 Hz, C<sub>6</sub>-H), 8.62 (1H, d, J=2.5 Hz, C<sub>4</sub>-H). MSm/z: 324 (M<sup>+</sup>, 100%).

i) 9-Benzyl-4-methyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydrocarbazole (202i):

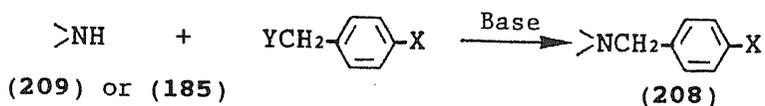
無色油状物 (84%). IR<sub>Vmax</sub>.(neat)cm<sup>-1</sup>: 1650 (CO). NMRδ: 1.44 (3H, d, J=8 Hz, CHCH<sub>3</sub>), 1.7-3.7 (5H, m, Aliphatic H), 5.76 (2H, s, NCH<sub>2</sub>Ph), 6.9-7.4 (8H, m, ArH), 7.72 (1H, d, J=8 Hz, C<sub>5</sub>-H). MSm/z: 91 (100%), 289 (M<sup>+</sup>, 91%). High Resolution MSm/z: Calcd C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>NO: 289.1468. Found: 289.1480.

#### Preparation of Other N-Benzyl Derivatives (208):

##### A) N-Benzylation of NH-Derivatives (209):

以下の表に benzyl 化による N-benzyl 体 (208) の合成の反応条件をまとめる。

Table VIII



Run (209) or (185)	X=	Y=	Base	Solvent	Temp.	Time	Yield of (208) (%)
1 (209n)	H	Cl	NaH	DMF	r. t.	2 h	75
2 (209e)	H	Cl	NaH	DMSO	50 °C	0.5 h	69
3 (185)	OMe	Cl	NaH	DMSO	50 °C	0.5 h	57
4 (185)	NO <sub>2</sub>	Br	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Acetone	Reflux	14 h	71
5 (209g)	H	Cl	NaH	DMSO	50 °C	20 min	58
6 (209w)	H	Cl	---	EtOH	Reflux	12.5 h	70

Physical and Spectral Data for N-Benzyl Derivatives:

a) 1-Benzyl-2-phenyl-1H-indole (208n): 無色プリズム晶、mp 96.5–98.5 °C (AcOEt-hexane より再結晶). Anal. Calcd C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>N: C, 89.01; H, 6.05; N, 4.94. Found: C, 89.23; H, 6.13; N, 4.90. IR<sub>vmax</sub>.cm<sup>-1</sup>: 特徴的吸収なし。NMRδ: 5.33 (2H, s, NCH<sub>2</sub>Ph), 6.62 (1H, s, C<sub>3</sub>-H), 6.88–7.80 (14H, m, ArH). MS<sub>m/z</sub>: 283 (M<sup>+</sup>, 100%).

b) 9-Benzylpyrido[3,4-b]indole (208e): 無色針状晶、mp 118–120 °C (benzene-hexane より再結晶). Anal. Calcd C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>: C, 83.69; H, 5.46; N, 10.84. Found: C, 83.47; H, 5.50; N, 11.09. IR<sub>vmax</sub>.cm<sup>-1</sup>: 特徴的吸収なし。NMRδ: 5.48 (2H, s, NCH<sub>2</sub>Ph), 6.89–7.57 (8H, m, ArH), 7.89 (1H, d, J=6 Hz, C<sub>4</sub>-H), 8.10 (1H, d, J=7 Hz, C<sub>5</sub>-H), 8.42 (1H, d, J=6 Hz, C<sub>3</sub>-H), 8.79 (1H, s, C<sub>1</sub>-H). MS<sub>m/z</sub>: 91 (100%), 258 (M<sup>+</sup>, 70%).

c) Ethyl 1-(4-Methoxybenzyl)-1H-indole-2-carboxylate (208l): 無色針状晶、mp 45–47.5 °C (AcOEt-pentane より再結晶). Anal. Calcd C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>: C, 73.77; H, 6.19; N, 4.53. Found: C, 73.53; H, 6.16; N, 4.66. IR<sub>vmax</sub>.cm<sup>-1</sup>: 1710 (CO). NMRδ: 1.34 (3H, t, J=8 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.68 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 4.30 (2H, q, J=8 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 5.72 (2H, s, NCH<sub>2</sub>Ph), 6.50–7.75 (9H, m, ArH). MS<sub>m/z</sub>: 121 (100%), 309 (M<sup>+</sup>, 20%).

d) Ethyl 1-(4-Nitrobenzyl)-1H-indole-2-carboxylate (208m):

無色針状晶、mp 102-104 °C (benzene-hexane より再結晶)。Anal. Calcd  $C_{18}H_{16}N_2O_4$ : C, 66.66; H, 4.97; N, 8.64. Found: C, 66.69; H, 4.98; N, 8.58.  $IR_{\nu_{max}, cm^{-1}}$ : 1700 (CO).  $NMR\delta$ : 1.35 (3H, t,  $J=7$  Hz,  $CH_2CH_3$ ), 4.32 (2H, q,  $J=7$  Hz,  $OCH_2CH_3$ ), 5.91 (2H, s,  $NCH_2Ph$ ), 7.09-8.20 (9H, m, ArH). MS  $m/z$ : 144 (100%), 324 ( $M^+$ , 32%).

e) Ethyl 1-Benzyl-1H-pyrrole-2-carboxylate (208g): 無色油状物、bp 155 °C / 17 mmHg.  $IR_{\nu_{max}, cm^{-1}}$  (neat): 1690 (CO).  $NMR\delta$ : 1.25 (3H, t,  $J=7$  Hz,  $CH_2CH_3$ ), 4.18 (2H, q,  $J=7$  Hz,  $OCH_2CH_3$ ), 5.50 (2H, s,  $NCH_2Ph$ ), 6.05-6.25 (1H, m, ArH), 6.75-7.40 (7H, m, ArH). MS  $m/z$ : 229 ( $M^+$ , 100%). High Resolution MS  $m/z$ : Calcd  $C_{14}H_{15}NO_2$ : 229.1099. Found: 229.1093.

f) Ethyl N-Benzylanthranilate (208w): 無色油状物、 $IR_{\nu_{max}, cm^{-1}}$  (neat): 3340 (NH), 1670 (CO).  $NMR\delta$ : 1.34 (3H, t,  $J=7$  Hz,  $CH_2CH_3$ ), 4.30 (2H, q,  $J=7$  Hz,  $OCH_2CH_3$ ), 4.42 (2H, d,  $J=7$  Hz,  $NCH_2Ph$ ), 6.38-8.02 (9H, m, ArH), 8.12 (1H, br s, NH). MS  $m/z$ : 208 (100%), 255 ( $M^+$ , 57%). High Resolution MS  $m/z$ : Calcd  $C_{16}H_{17}NO_2$ : 255.1255. Found: 255.1251.

#### B) By Other Method:

a) N-Ethyl-1-benzyl-1H-indole-2-carboxamide (208b):  $EtNH_2 \cdot HCl$  (1.469 g), DMF (5 ml) の溶液を 1-benzylindole-2-carboxylic acid (206) (3.027 g), DMF (4 ml) の中に加える。次いで  $Et_3N$  (5.018 ml), diethyl phosphorocyanidate (DEPC) (3.262 g) を加え、室温で 2 時間攪拌する。反応終了後反応液を氷水に注加し  $AcOEt$  にて抽出する。有機層を水洗後乾燥し溶媒を減圧にて留去する。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (benzene- $AcOEt$ ) にて精製し無色針状晶 (2.49 g, 75%), mp 142-143.5 °C (benzene より再結晶), を得る。Anal Calcd  $C_{18}H_{18}N_2O$ : C, 77.67; H, 6.52; N, 10.06. Found: C, 77.90; H, 6.51; N, 10.04.  $IR_{\nu_{max}, cm^{-1}}$ : 3440 (NH), 1660 (CO).  $NMR\delta$ : 1.17 (3H, t,  $J=8$  Hz,  $CH_2CH_3$ ), 3.16- 3.61 (2H, m,  $NCH_2CH_3$ ), 5.77 (2H, s,  $NCH_2Ph$ ), 6.10 (1H, br s, NH), 6.80 (1H, s,  $C_3-H$ ), 6.90-7.70 (9H, m, ArH). MS  $m/z$ : 91 (100%), 278 ( $M^+$ , 52%).

b) 3-Acetyl-1-benzyl-1H-indole (208c):  $POCl_3$  (1.4 ml) を氷冷下 dimethylacetamide (6 ml) に滴下し、次いで *N*-benzylindole (207) (1.036 g), dimethylacetamide (4 ml) を加え 95 °C で 2 時間攪拌する。さらに NaOH

(3.5 g), H<sub>2</sub>O (10 ml) の溶液を加え 95 °C で 10 分攪拌する。反応終了後水で希釈し AcOEt. にて抽出する。有機層を飽和食塩水で洗浄後乾燥し溶媒を減圧にて留去する。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (benzene:AcOEt = 10:1), にて精製し無色針状晶 (1.06 g, 85%), mp 115-116 °C (benzene-hexane より再結晶), を得る。Anal. Calcd C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>NO: C, 81.90; H, 6.06; N, 5.62. Found: C, 81.72; H, 6.18; N, 5.55. IR<sub>vmax</sub>.cm<sup>-1</sup>: 1635 (CO). NMR $\delta$ : 2.49 (3H, s, COCH<sub>3</sub>), 5.30 (2H, s, NCH<sub>2</sub>Ph), 7.00-7.50 (8H, m, ArH), 7.70 (1H, s, C<sub>2</sub>-H), 8.20-8.53 (1H, m, C<sub>4</sub>-H). MSm/z: 91 (100%), 249 (M<sup>+</sup>, 45%).

c) Ethyl N-acetyl-N-benzylanthranilate (208x): Ethyl N-benzylanthranilate (208w) (510 mg), Ac<sub>2</sub>O (0.462 ml), pyridine (5 ml) の混液を 9 時間加熱還流する。反応終了後溶媒を減圧にて留去し得られた残渣を AcOEt に溶解する。有機層を 10% HCl, sat.NaHCO<sub>3</sub>, 飽和食塩水にて洗浄後乾燥し溶媒を減圧にて留去する。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (AcOEt-hexane) にて精製し、黄色板状晶 (219 mg, 37%), mp 54.5-56 °C (benzene-hexane より再結晶), を得る。Anal. Calcd C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>: C, 72.71; H, 6.44; N, 4.71. Found: C, 72.82; H, 6.48; N, 4.71. IR<sub>vmax</sub>.cm<sup>-1</sup>: 1730 and 1670 (CO). NMR $\delta$ : 1.32 (3H, t, J=7 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.80 (3H, s, COCH<sub>3</sub>), 4.23 (2H, q, J=7 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.17 and 5.35 (each 1H, d, J=15 Hz, NCH<sub>2</sub>Ph), 6.70-8.02 (9H, m, ArH). MSm/z: 254 (100%), 297 (M<sup>+</sup>, 5%).

C) Known N-Benzyl Derivatives: (208a)<sup>65</sup>, (208d)<sup>66</sup>, (208f)<sup>67</sup>, (208h)<sup>68</sup>, (208i) (commercially available), (208j)<sup>69</sup>, (208k)<sup>70</sup>, (208o)<sup>68</sup>, (208p)<sup>71</sup>, (208q)<sup>72</sup>, (208r)<sup>73</sup>, (208s)<sup>74</sup>, (208t)<sup>75</sup>, (208u)<sup>76</sup>, (208v)<sup>77</sup>, (208w)<sup>78</sup>.

General Procedure for Debonylation of N-Benzyl-2-acylindoles (202) and Other N-Benzyl Derivatives (208): N-Benzyl 体 (202 or 208) (1.0 mmole), benzene あるいは anisole (1-14 ml) の溶液を aluminum chloride (4-6 eq.), benzene あるいは anisole (0.5-4.5 ml) の懸濁液に氷冷下加えた後、Table IV, V に示す条件で攪拌する。反応終了後反応液を氷水に注加し benzene あるいは AcOEt にて抽出する。有機層は 5% NaHCO<sub>3</sub>, 飽和食塩水にて洗浄後乾燥し溶媒を減圧にて留去する。得られた残渣をカラムクロマトグラフィーにて精製し NH 体 (203 or 209)、及び副生成物を得る。

NH 体 (203 or 209) について:

得られた NH 体は各種スペクトルデータより構造決定した。また文献既知の化合物は融点を比較した。

Known NH-derivatives (203 or 209):

	mp (°C)	lit. mp (°C)
(203a)	123-124	123-124 <sup>17,79)</sup>
(203b)	156-160	158-162 <sup>20)</sup>
(203c)	112-114	115-117 <sup>17)</sup>
(203d)	167-169	172-173 <sup>20)</sup>
(203e)	111-112	113.5-114 <sup>20)</sup>
(203f)	137-139	138-139 <sup>80)</sup>
(203g)	152-154	154-155 <sup>81)</sup>
(203h)	---	225-226 <sup>82)</sup>
(203i)	130-133	145-146 <sup>83)</sup>
(209a)	97-102	96-97.5 <sup>65)</sup>
(209b)	185-188.5	183 <sup>84)</sup>

Commercially available NH-derivatives (mp °C):

(209c) (191-194), (209d) (218-220), (209e) (193-195), (209i) (129-130), (209j) (169-170), (209k) (181.5-183), [209l(185)] (117-121).

副生成物について:

A) C-Benzyl Products:

以下の副生成物は benzyl 基が転位したものであるが benzyl 基の位置は不明である。

(benzyl 基の位置を x で示した)

a) Ethyl x-benzyl-1H-indole-2-carboxylate (200): 無色針状晶, mp 109-112 °C (hexane より再結晶). Anal. Calcd C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>: C, 77.40; H, 6.13; N, 5.01. Found: C, 77.43; H, 6.02; N, 5.23. IR<sub>vmax</sub>.cm<sup>-1</sup>: 3340 (NH), 1685 (CO). NMR $\delta$ : 1.32 (3H, t, J=7 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.20 (2H, s, CCH<sub>2</sub>Ph), 4.32 (2H, q, J=7 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 7.0-7.8 (9H, m, ArH), 8.75 (1H, br s, NH). MS<sub>m/z</sub>: 279 (M<sup>+</sup>, 100%).

b) 2-Acetyl-x-benzyl-1H-indole (204g): 無色プリズム晶, mp 155-160 °C. NMR $\delta$ : 2.54 (3H, s, COCH<sub>3</sub>), 4.05 (2H, s, CCH<sub>2</sub>Ph), 7.05-7.60 (9H,

m, ArH), 9.40 (1H, br s, NH). MSm/z: 249 ( $M^+$ , 100%).

c) x-Benzyl-4-methyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydrocarbazole (204i):  
淡褐色油状物。 NMR $\delta$ : 1.45 (3H, d,  $J=6.5$  Hz,  $CHCH_3$ ), 1.75-3.60 (5H, m, Aliphatic H), 4.07 (2H, s,  $CCH_2Ph$ ), 7.00-7.65 (8H, m, ArH), 9.18 (1H, br s, NH).

d) Ethyl x-benzyl-1H-pyrrole-2-carboxylate (211): 淡褐色結晶, mp 63-65 °C. IR $\nu_{max}$ .cm $^{-1}$ : 3280 (NH), 1680 (CO). NMR $\delta$ : 1.30 (3H, t,  $J=7$  Hz,  $CH_2CH_3$ ), 3.97 (2H, s,  $CCH_2Ph$ ), 4.25 (2H, q,  $J=7$  Hz,  $OCH_2CH_3$ ), 6.73-6.98 (1H, br s, NH), 7.22 (7H, s, ArH). MS m/z: 229 ( $M^+$ , 100%).

B) 1-Benzyl-3,3-diphenyloxindole (212): 無色プリズム晶, mp 166-168 °C. Anal. Calcd  $C_{27}H_{21}NO$ : C, 86.37; H, 5.64; N, 3.73. Found: C, 86.13; H, 5.55; N, 3.64. IR $\nu_{max}$ .cm $^{-1}$ : 1700 (CO). NMR $\delta$ : 4.95 (2H, s,  $NCH_2Ph$ ), 6.63-7.45 (19H, m, ArH). MSm/z: 284 (100%), 375 ( $M^+$ , 43%).

その他の副生成物は文献既知:

(210) (mp 248-252 °C, lit.<sup>65</sup>) mp 253-255 °C), (213) (mp 168-171.5 °C, commercially available).

#### 第四章 第一節の実験

2-[(2-Ethoxycarbonyl-1-methyl-1H-pyrrol-4-yl)carbonyl]benzoic Acid (215): Phthalic anhydride (144) (14.812 g) を aluminum chloride (40.002 g), 1,2-dichloroethane (100 ml) の懸濁液に加え、溶解した後 N-methylpyrrole (214) (7.659 g), 1,2-dichloroethane (30 ml) の溶液を滴下し、室温で1時間攪拌する。反応終了後反応液を氷水に注加し、次いで conc. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> を加え無機物を溶解する。これを AcOEt にて抽出する。有機層を水洗後乾燥し溶媒を減圧にて留去する。得られた残渣を H<sub>2</sub>O-EtOH より再結晶し無色針状晶 (12.552 g, 83%), mp 204-207 °C, を得る。Anal. Calcd C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>5</sub>: C, 63.78; H, 5.02; N, 4.65. Found: C, 63.75; H, 5.08; N, 4.44. IR<sub>vmax</sub>.cm<sup>-1</sup>: 3120 (NH), 1720 and 1705 (CO). NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 1.24 (3H, t, J=8 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.86 (3H, s, NCH<sub>3</sub>), 4.22 (2H, q, J=7.5 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 6.93 (1H, d, J=2 Hz, C<sub>3</sub>- or C<sub>5</sub>-H), 7.16-8.02 (5H, m, ArH). MSm/z: 180 (100%), 301 (M<sup>+</sup>, 58%).

2-[(2-Ethoxycarbonyl-1-methyl-1H-pyrrol-4-yl)methyl]benzoic Acid (216): Keto acid (215) (6.027 g), CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H (50 ml) の溶液に Et<sub>3</sub>SiH (11.2 ml) を加え室温で24時間攪拌する。反応終了後溶媒を室温で減圧下留去する。得られた残渣に氷水を加えろ過し、hexane、水で洗浄後乾燥する。得られた粗結晶を H<sub>2</sub>O-EtOH から再結晶し無色針状晶 (5.010 g, 87%), mp 128-130 °C, を得る。Anal. Calcd C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub>: C, 66.89; H, 5.96; N, 4.87. Found: C, 66.71; H, 5.95; N, 4.83. IR<sub>vmax</sub>.cm<sup>-1</sup>: 1700 and 1683 (CO). NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 1.22 (3H, t, J=8 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.76 (3H, s, NCH<sub>3</sub>), 4.08 (2H, s, ArCH<sub>2</sub>), 4.14 (2H, q, J=8 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 6.58 (1H, d, J=2 Hz, C<sub>3</sub>- or C<sub>5</sub>-H), 6.79 (1H, d, J=2 Hz, C<sub>5</sub>- or C<sub>3</sub>-H), 7.06-7.98 (4H, m, ArH). MSm/z: 133 (100%), 287 (M<sup>+</sup>, 78%).

Ethyl 1-Methyl-9-oxo-4,9-dihydro-1H-benz[f]indole-2-carboxylate (217): Methylene acid (216) (4.301 g), CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H (20 ml) の溶液に (CF<sub>3</sub>CO)<sub>2</sub>O (3.2 ml) を氷冷下滴下し室温で1時間攪拌する。反応終了後溶媒を減圧にて留去し得られた残渣に氷水を加え生じる結晶をろ過する。これを水洗後乾燥し AcOEt から再結晶し無色針状晶 (3.764g, 93%), mp 166-168 °C, を得る。Anal. Calcd C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub>: C, 71.36; H, 5.61; N, 5.20. Found: C, 71.35; H, 5.58; N,

5.13. IR<sub>vmax</sub>.cm<sup>-1</sup>: 1706 and 1630 (CO). NMR $\delta$ : 1.36 (3H, t, J=8 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.07 (2H, s, ArCH<sub>2</sub>), 4.33 (2H, q, J=8 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.42 (3H, s, NCH<sub>3</sub>), 6.86 (1H, s, C<sub>3</sub>-H), 7.17-7.65 (3H, m, ArH), 8.16-8.40 (1H, m, C<sub>8</sub>-H). MS<sub>m/z</sub>: 196 (100%), 269 (M<sup>+</sup>, 60%).

Ethyl 9-Methoxy-1-methyl-1H-benz[*f*]indole-2-carboxylate (155): 閉環体 (217) (3.005 g), DMF (48 ml) の溶液を K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (7.754 g) に氷冷下加え、次いで dimethyl sulfate (1.3 ml) を加え 0 °C で 95 分攪拌する。反応終了後反応液を氷水に注加し ether にて抽出する。有機層を 10% HCl, 飽和食塩水にて洗浄後乾燥し溶媒を減圧にて留去する。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (hexane:AcOEt = 20:1) にて精製し黄色針状晶 (2.58g, 82%), mp 71.5-74 °C (AcOEt-hexane より再結晶) を得る。 Anal. Calcd C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>: C, 72.07; H, 6.05; N, 4.94. Found: C, 71.92; H, 6.06; N, 4.91. IR<sub>vmax</sub>.cm<sup>-1</sup>: 1705 (CO). NMR $\delta$ : 1.44 (3H, t, J=8 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.04 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 4.43 (2H, q, J=8 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.43 (3H, s, NCH<sub>3</sub>), 7.20-7.61 (3H, m, ArH), 7.75-8.34 (3H, m, ArH). MS<sub>m/z</sub>: 268 (100%), 283 (M<sup>+</sup>, 89%).

本化合物は NH 閉環体 (152) の methyl 化 (Me<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>/K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) の際に得られた N,O-dimethyl 体 (155) に一致した。

## 第四章 第二節の実験

### モデル実験：

#### A) Curtius Rearrangement:

a) tert-Butyl N-(2-Indolyl)carbamate (221c): Indole-2-carboxylic acid (220) (0.500 g), tert-BuOH (9.3 ml) の溶液に diphenyl phosphorazidate (DPPA) (0.667 ml), Et<sub>3</sub>N (0.403 ml) を加え、2 時間 45 分加熱還流する。反応終了後反応液を水に注加し AcOEt にて抽出する。有機層を飽和食塩水で洗浄後乾燥し溶媒を減圧にて留去する。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (benzene) にて精製し無色針状晶 (0.4273 g, 59%), mp 159-162 °C (CHCl<sub>3</sub>-hexane より再結晶), を得る。IR<sub>vmax</sub>.cm<sup>-1</sup>: 3435 and 3300(NH), 1688 (CO). NMR $\delta$ : 1.54 [9H, s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 5.74 (1H, s, NH), 6.70-7.70 (5H, m, ArH), 9.50-10.0 (1H, broad, NH). MS<sub>m/z</sub>: 132 (100%), 232 (M<sup>+</sup>, 36%).

b) Ethyl N-(2-Indolyl)carbamate (221a): 上記と同様の転位反応で carboxylic acid (220) (0.1639 g), DPPA (0.325 ml), Et<sub>3</sub>N (0.280 ml), EtOH (0.54 ml), dioxane (3 ml) を用い 2 時間 20 分加熱還流し、後処理後カラムクロマトグラフィー (benzene) で精製すると、淡褐色結晶 (12.4 mg, 6.1%) が得られる。NMR $\delta$ : 1.31 (3H, t, J=7 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.26 (2H, q, J=7 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 5.80 (1H, s, NHCO), 6.80-7.56 (5H, m, ArH), 9.46-9.95 (1H, broad, NH).

B) Hydrolysis [Oxindole (223)]: Dean-Stark 装置にて p-toluene-sulfonic acid monohydrate (TsOH·H<sub>2</sub>O) (18.3 mg) を benzene を用いて脱水し、溶媒を減圧にて留去する。これに tert-butyl carbamate (221c) (100 mg), AcOH (4 ml) を加え、argon 気流下 30 分加熱還流する。反応終了後溶媒を減圧にて留去する。得られた残渣を封管に移し H<sub>2</sub>O (3 ml) を加え 150 °C で 3 時間加熱する。反応終了後水を加え AcOEt にて抽出し水洗後乾燥し溶媒を減圧にて留去する。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (AcOEt-hexane) にて精製し淡紫色結晶 (31.6 mg, 55%), mp 123-128 °C (市販品: mp 125-127 °C), を得る。IR<sub>vmax</sub>.cm<sup>-1</sup>: 1700 (CO). NMR $\delta$ : 3.51 (2H, s, C<sub>3</sub>-H), 6.74-7.70 (4H, m, ArH), 9.39 (1H, br s, NH). 本物質は市販品と一致した。

9-Methoxy-1-methyl-1H-benz[f]indole-2-carboxylic Acid (218): 1-Methyl-2-carboethoxybenz[f]indole (155) (2.14 g), EtOH (95 ml), KOH (4.39 g) の混合物を argon 気流下 60 °C で 25 分攪拌する。反応終了後反応液を氷水に注加し conc.HCl で酸性とした後 AcOEt にて抽出する。有機層を飽和食塩水で洗浄後乾燥し溶媒を減圧にて留去する得られた残渣を EtOH より再結晶し無色針状晶 (1.693 g, 88%), mp 224-227 °C, を得る。 Anal. Calcd C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub>: C, 70.58; H, 5.13; N, 5.49. Found: C, 70.41; H, 5.11; N, 5.45. IR<sub>vmax</sub>.cm<sup>-1</sup>: 1670 (CO). NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 4.01 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 4.36 (3H, s, NCH<sub>3</sub>), 7.10-7.59 (3H, m, ArH), 7.73-8.33 (3H, m, ArH). MSm/z: 240 (100%), 255 (M<sup>+</sup>, 70%).

9-Methoxy-1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benz[f]indole (62):

i) Curtius rearrangement: Carboxylic acid (218) (85.2 mg), tert-BuOH (4 ml), DPPA (0.093 ml), Et<sub>3</sub>N (0.061 ml) の混液を 1 時間 30 分加熱還流する。反応終了後反応液を氷水に注加し AcOEt にて抽出する。有機層を飽和食塩水で洗浄後乾燥し溶媒を減圧にて留去すると褐色油状物 (224) (142 mg) が得られる。

IR<sub>vmax</sub>.cm<sup>-1</sup>: 1718 (CO). NMRδ: 1.55 [9H, s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 6.46 (1H, s, ArH), 6.52-6.75 (1H, broad, NH), 7.13-8.27 (5H, m, ArH). MSm/z: 270 (100%), 326 (M<sup>+</sup>, 35%).

ii) Hydrolysis: 上記の tert-butyl carbamate (224), TsOH·H<sub>2</sub>O (72.2 mg), AcOH (1.5 ml) の混液を argon 気流下 65 °C で 45 分攪拌する。反応終了後溶媒を減圧にて留去し暗緑色結晶を得る。この結晶を封管に移し H<sub>2</sub>O (3 ml) を加え外温 160 °C にて 3 時間加熱する。反応終了後 chloroform にて抽出する。有機層を sat. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>O にて洗浄後乾燥し溶媒を減圧にて留去する。得られた残渣をカラムクロマトグラフィ (hexane:AcOEt = 5:1) にて精製し淡黄色針状晶 (31.5 mg, 42%), mp 118-119 °C (AcOEt-hexane より再結晶), を得る。 Anal. Calcd C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub>: C, 73.99; H, 5.77; N, 6.16. Found: C, 73.90; H, 5.75; N, 6.19. IR<sub>vmax</sub>.cm<sup>-1</sup>: 1696 (CO). NMR(400 MHz)δ: 3.61 (3H, s, NCH<sub>3</sub>), 3.63 (2H, d, J=1.3 Hz, C<sub>2</sub>-H), 3.96 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 7.38 (1H, dt, J=6.9 and 1.2 Hz, C<sub>6</sub>- or C<sub>7</sub>-H), 7.46 (1H, s, C<sub>4</sub>-H), 7.50 (1H, dt, J=6.9 and 1.2 Hz, C<sub>7</sub>- or C<sub>6</sub>-H), 7.75 (1H, d, J=8.3 Hz, C<sub>5</sub>-H), 8.04 (1H, d, J=8.3 Hz, C<sub>8</sub>-H). MSm/z: 184 (100%), 227 (M<sup>+</sup>, 60%).

#### 第四章 第三節の実験

##### Nitration of 2-Oxobenz[f]indole (62):

a) With HNO<sub>3</sub>-AcOH: 2-Oxobenz[f]indole (62) (22.7 mg), AcOH (3 ml), conc.HNO<sub>3</sub> (0.012 ml) の混液を室温で 21 時間 50 分攪拌する。TLC 上原点のスポットのみになったために精査せず。

b) With NaNO<sub>3</sub>-H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>: 2-Oxobenz[f]indole (62) (22.7 mg), conc.H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (1 ml), NaNO<sub>3</sub> (2.1 mg) の混液を室温で 40 分攪拌する。TLC 上原点のスポットのみになったために精査せず。

c) With NO<sub>2</sub><sup>+</sup>·BF<sub>4</sub><sup>-</sup>-sulfolane: 2-Oxobenz[f]indole (62) (20 mg), sulfolane (0.8 ml), NO<sub>2</sub><sup>+</sup>·BF<sub>4</sub><sup>-</sup> (12 mg) の混液を室温で 23 時間攪拌する。TLC 上原料 (62) のスポットのみだったために精査せず。

Ethyl 9-Methoxy-1-methyl-4-nitro-1H-benz[f]indole-2-carboxylate (227): 1-Methyl-2-carboethoxybenz[f]indole (155) (565 mg), CHCl<sub>3</sub> (30 ml), 70% HNO<sub>3</sub> (0.130 ml), H<sub>2</sub>O (1.5 ml), NaNO<sub>2</sub> (46 mg) の混液を氷冷下 2 時間 25 分攪拌する。反応終了後反応液を氷水に注加し chloroform にて抽出する。有機層を水洗後乾燥し溶媒を減圧にて留去する。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (benzene:hexane = 3:1) にて精製し橙色プリズム晶 (277.7 mg, 42%), mp 167-170 °C (AcOEt-hexane より再結晶), を得る。Anal. Calcd C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: C, 62.19; H, 4.91; N, 8.53. Found: C, 62.40; H, 4.90; N, 8.52. IR  $\nu_{\max}$ .cm<sup>-1</sup>: 1710 (CO). NMR(400 MHz) $\delta$ : 1.46 (3H, t, J=7.2 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.11 (3H, s, NCH<sub>3</sub> or OCH<sub>3</sub>), 4.45 (2H, q, J=7.2 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.47 (3H, s, OCH<sub>3</sub> or NCH<sub>3</sub>), 7.54 (1H, dt, J=7.8 and 1.1 Hz, C<sub>6</sub>- or C<sub>7</sub>-H), 7.63 (1H, dt, J=7.8 and 1.1 Hz, C<sub>7</sub>- or C<sub>6</sub>-H), 7.84 (1H, s, C<sub>3</sub>-H), 8.29 (1H, d, J=7.8 Hz, C<sub>8</sub>-H), 8.74 (1H, d, J=7.8 Hz, C<sub>5</sub>-H). MSm/z: 328 (M<sup>+</sup>, 100%).

9-Methoxy-1-methyl-4-nitro-1H-benz[f]indole-2-carboxylic Acid (228): Carboxylic acid (218) (722 mg), CHCl<sub>3</sub> (8 ml), 31% HNO<sub>3</sub> (2.42 ml), NaNO<sub>2</sub> (59 mg) の混液を室温で 1 時間 30 分攪拌する。反応終了後反応液に氷水を加え生じた結晶をろ過する。得られた粗結晶を水洗後乾燥し AcOEt-MeOH より再結晶し、橙色プリズム晶 (707 mg, 83%), mp 250-255 °C, を得る。Anal. Calcd

$C_{15}H_{12}N_2O_5$ : C, 60.00; H, 4.03; N, 9.33. Found: C, 59.85; H, 3.93; N, 9.12.  $IR_{\nu_{max}, cm^{-1}}$ : 1695 (CO).  $NMR(DMSO-d_6)\delta$ : 4.03 (3H, s,  $NCH_3$ ), 4.30 (3H, s,  $OCH_3$ ), 7.41-7.80 (3H, m, ArH), 8.21 (1H, m, ArH), 8.50 (1H, m, ArH), 13.60 (1H, br s, COOH).  $MSm/z$ : 300 ( $M^+$ , 100%).

tert-Butyl N-(9-Methoxy-1-methyl-4-nitro-1H-benz[f]indol-2-yl)-carbamate (229): Nitrocarboxylic acid (228) (590 mg), *tert*-BuOH (12 ml), DPPA (0.549 ml),  $Et_3N$  (0.355 ml) の混液を外温 100 °C で 1 時間 30 分 攪拌する。反応終了後氷水に注加し 10% HCl にて酸性とし AcOEt にて抽出する。有機層を sat.  $NaHCO_3$ , 飽和食塩水にて洗浄後乾燥し溶媒を減圧にて留去する。得られた残渣を benzene-AcOEt より再結晶し橙色プリズム晶 (451 mg, 62%), mp 186-190 °C, を得る。 *Anal.* Calcd  $C_{19}H_{21}N_3O_5$ : C, 61.45; H, 5.70; N, 11.31. Found: C, 61.49; H, 5.67; N, 11.27.  $IR_{\nu_{max}, cm^{-1}}$ : 3170 (NH), 1695 (CO).  $NMR(DMSO-d_6)\delta$ : 1.56 [9H, s,  $C(CH_3)_3$ ], 3.94 (3H, s,  $NCH_3$  or  $OCH_3$ ), 3.99 (3H, s,  $OCH_3$  or  $NCH_3$ ), 7.07 (1H, s,  $C_3-H$ ), 7.24-7.74 (2H, m, ArH), 8.13 (1H, m, ArH), 8.72 (1H, m, ArH), 10.03 (1H, br s, NH).  $MSm/z$ : 315 (100%), 371 ( $M^+$ , 18%).

#### 第四章 第四節の実験

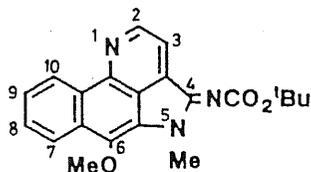
##### Construction of D-Ring from Nitrocarbamate (229):

Nitrocarbamate (229) (56.1 mg), MeOH (10 ml), 10% Pd/C (10.0 mg), 40% glyoxal aq. (0.043 ml) の混液をまず argon 置換し次いで水素で置換する。この混合物を室温で 6 時間攪拌する。反応終了後触媒をろ過して除きろ液を減圧にて濃縮する。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (hexane:AcOEt = 5:1) にて精製し 2 つのフラクションに分離する。

i) 4-(tert-Butoxycarbonyl)imino-6-methoxy-5-methylbenzo[*h*]-pyrrolo[4,3,2-*de*]quinoline (231): 初めの溶出部より黄色プリズム晶 (10.0 mg, 18%), mp 154-158.5 °C (benzene-hexane より再結晶), を得る。Anal. Calcd C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: C, 69.41; H, 5.82; N, 11.56. Found: C, 69.41; H, 5.82; N, 11.56. IR<sub>ν<sub>max</sub></sub>.cm<sup>-1</sup>: 1680 (CO). NMR<sup>4</sup>(400 MHz)δ: 1.67 [9H, s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 3.84 (3H, s, NCH<sub>3</sub> or OCH<sub>3</sub>), 4.05 (3H, s, OCH<sub>3</sub> or NCH<sub>3</sub>), 7.75 and 7.68 (each 1H, dt, *J*=8.1 and 1.5 Hz, C<sub>8</sub>- and C<sub>9</sub>-H), 8.13 (1H, dd, *J*=8.1 and 1.5 Hz, C<sub>7</sub>-H), 8.19 (1H, d, *J*=5 Hz, C<sub>3</sub>-H), 9.02 (1H, dd, *J*=8.1 and 1.5 Hz, C<sub>10</sub>-H), 9.12 (1H, d, *J*=5 Hz, C<sub>2</sub>-H). MS*m/z*: 307 (100%), 363 (M<sup>+</sup>, 43%).

ii) 4-(tert-Butoxycarbonyl)amino-6-methoxy-5-methylbenzo[*h*]-pyrrolo[4,3,2-*de*]quinoline (232): 第二の溶出部より橙色結晶 (7.6 mg, 14%), mp 188-196 °C, を得る。NMR(400 MHz)δ: 1.45 [9H, s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 3.42 (3H, s, NCH<sub>3</sub>), 3.91 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 5.19 (1H, d, *J*=10 Hz, NH), 6.47 (1H, d, *J*=10 Hz, C<sub>4</sub>-H), 7.41 (1H, dd, *J*=5 and 0.7 Hz, C<sub>3</sub>-H), 7.47 and 7.64 (each 1H, dt, *J*=8 and 1 Hz, C<sub>8</sub>- and C<sub>9</sub>-H), 8.01 and 8.89 (each 1H, d, *J*=8 Hz, C<sub>7</sub>- and C<sub>10</sub>-H), 8.90 (1H, d, *J*=5 Hz, C<sub>2</sub>-H). MS*m/z*: 294 (100%), 365 (M<sup>+</sup>, 49%).

\*4 Numbering of 231:



Dehydrogenation of Amine (232) to Imine (231): Amine 体 (232)

(58.5 mg), DDQ (46.8 mg), benzene (5 ml) の混合物を 30 分加熱還流する。反応終了後 AcOEt を加え有機層を sat. NaHCO<sub>3</sub>, 飽和食塩水にて洗浄後乾燥し溶媒を減圧にて留去する。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (benzene:AcOEt = 5:1) にて精製し暗橙色結晶 (48.1 mg, 82%), mp 150-159 °C, を得る。本物質は上記閉環体 (231) と一致した。

Direct Cyclization from Nitrocarbamate (229) to Imine (231):

Nitrocarbamate (229) (185.7 mg), MeOH (22 ml), 10% Pd/C (50.4 mg), 40% glyoxal aq. (0.363 ml) の混液をまず argon 置換し次いで水素で置換する。この混合物を外温 50 °C で 2 時間攪拌する。反応終了後触媒をろ過して除きろ液を減圧にて濃縮する。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (benzene:AcOEt = 3:1) にて精製し暗黄色結晶 (0.47 g) を得る。この結晶を benzene (10 ml) に溶解させ DDQ (46.8 mg) を加え 30 分加熱還流する。反応終了後 AcOEt を加え有機層を sat. NaHCO<sub>3</sub>, 飽和食塩水にて洗浄後乾燥し溶媒を減圧にて留去する。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (benzene:AcOEt = 5:1) にて精製し暗橙色結晶 (49.4 mg, 27% from 229), mp 145-150 °C, を得る。

6-Methoxy-5-methylbenzo[h]pyrrolo[4,3,2-de]quinoline-4(5H)-one  
(Eupolauramine) (5): 閉環体 (231) (40 mg), AcOH (1.3 ml), p-TsOH·H<sub>2</sub>O

(25.8 mg) の混合物を外温 95 °C で 30 分攪拌する。反応終了後溶媒を減圧にて留去する。残渣を封管に移し H<sub>2</sub>O (5 ml) を加え外温 150 °C で 4 時間攪拌する。反応終了後水を加え AcOEt にて抽出する。有機層を sat. NaHCO<sub>3</sub>, 飽和食塩水にて洗浄し乾燥後溶媒を減圧にて留去する。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (AcOEt) にて精製し黄色針状晶 (26 mg, 89%), mp 189-191 °C (EtOH より再結晶) (lit.<sup>1)</sup> mp 188-190 °C), を得る。Anal. Calcd C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: C, 72.72; H, 4.58; N, 10.60. Found: C, 72.50; H, 4.46; N, 10.58. IR<sub>vmax</sub>.(KBr)cm<sup>-1</sup>: 1700 (CO). NMR $\delta$ : 3.75 (3H, s, NCH<sub>3</sub>), 4.08 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 7.69 and 7.75 (each 1H, dt, J=7.5 and 1.8 Hz, C<sub>9</sub>- and C<sub>9</sub>-H), 7.93 (1H, d, J=5 Hz, C<sub>3</sub>-H), 8.15 (1H, dd, J=7.5 and 1.8 Hz, C<sub>7</sub>-H), 9.02 (1H, d, J=7.5 and 1.8 Hz, C<sub>10</sub>-H), 9.16 (1H, d, J=5 Hz, C<sub>2</sub>-H). MSm/z: 249 (100%), 264 (M<sup>+</sup>, 60%).

本物質は Taylor 教授より恵与された天然物 eupolauramine (5) と全ての点で一致した。

## 第五章 第一節の実験

3-Bromo-1H-benz[f]indole (240): Benz[f]indole (6) (51 mg), pyridine (0.5 ml) の溶液に pyridinium bromide perbromide (107 mg), pyridine (0.3 ml) の溶液を氷冷下滴下し、argon 気流下 0 °C で 15 分攪拌する。反応終了後反応液を氷水に注加した後 10% HCl を加え酸性とした後 ether にて抽出する。有機層を sat. NaHCO<sub>3</sub>, 飽和食塩水にて洗浄後乾燥し溶媒を減圧にて留去する。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (benzene) にて精製し、灰色プリズム晶 (73.4 mg, 98%), mp 150-155 °C (dec.), を得る。IR<sub>vmax</sub>.cm<sup>-1</sup>: 3200 (NH). NMR(400 MHz) (DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 7.30-7.40 (2H, m, C<sub>6</sub>- and C<sub>7</sub>-H), 7.84 (1H, d, J=2.4 Hz, C<sub>2</sub>-H), 7.94 (1H, s, C<sub>4</sub>- or C<sub>9</sub>-H), 7.97 (1H, d, J=7.8 Hz, C<sub>5</sub>- or C<sub>8</sub>-H), 7.99 (1H, s, C<sub>9</sub>- or C<sub>4</sub>-H), 8.03 (1H, d, J=7.8 Hz, C<sub>8</sub>- or C<sub>5</sub>-H), 11.5 (1H, s, NH). MS<sub>m/z</sub>: 317 (M<sup>+</sup>, 100%), 319 (M<sup>+</sup>+2, 98%). High Resolution MS<sub>m/z</sub>: Calcd C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>BrN: 244.9838. Found: 244.9846.

Ethyl 3-Bromo-1H-benz[f]indole-2-carboxylate (241): Ethyl benz[f]indole-2-carboxylate (141) (480 mg), pyridine (20 ml) の溶液に pyridinium bromide perbromide (766 mg), pyridine (16 ml) の溶液を氷冷下滴下し、argon 気流下 0 °C で 30 分攪拌する。反応終了後反応液を氷水に注加した後 10% HCl (100 ml) を加え酸性とした後 AcOEt にて抽出する。有機層を sat. NaHCO<sub>3</sub>, 飽和食塩水にて洗浄後乾燥し溶媒を減圧にて留去する。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (benzene) にて精製し、黄色針状晶 (590 mg, 92%), mp 203-205 °C (benzene より再結晶), を得る。Anal. Calcd C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>BrNO<sub>2</sub>: C, 56.63; H, 3.80; N, 4.40. Found: C, 56.63; H, 3.79; N, 4.47. IR<sub>vmax</sub>.cm<sup>-1</sup>: 3300 (NH), 1680 (CO). NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 1.42 (3H, t, J=7 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.43 (2H, q, J=7 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 7.25-7.50 (2H, m, ArH), 7.78-8.29 (4H, m, ArH), 12.4 (1H, br s, NH). MS<sub>m/z</sub>: 271 (100%), 317 (M<sup>+</sup>, 65%), 319 (M<sup>+</sup>+2, 64%).

Ethyl 4- (or 9-)Bromo-1H-benz[f]indole-2-carboxylate (242): Ethyl benz[f]indole-2-carboxylate (141) (120 mg), AcOH (5 ml) の溶液に Br<sub>2</sub> (0.0257 ml) を加え室温で 2.5 時間攪拌する。反応終了後反応液を水に注加し AcOEt にて抽出する。有機層を sat. NaHCO<sub>3</sub>, 飽和食塩水にて洗浄後乾燥し溶媒を減圧にて留去す

る。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (hexane:AcOEt = 20:1) にて精製し黄色針状晶 (22.2 mg, 14%), mp 167-170 °C (AcOEt-hexane より再結晶), を得る。 Anal. Calcd C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>BrNO<sub>2</sub>: C, 56.63; H, 3.80; N, 4.40. Found: C, 56.80; H, 3.89; N, 4.39. IR<sub>vmax</sub>.cm<sup>-1</sup>: 3320 (NH), 1690 (CO). NMR(400 MHz)δ: 1.46 (3H, t, J=7 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.47 (2H, q, J=7 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 7.4-7.5 (3H, m, ArH), 7.82 (1H, s, C<sub>4</sub>- or C<sub>9</sub>-H), 7.87 and 8.31 (each 1H, dd, J=8 Hz and, 2 Hz, C<sub>5</sub>- and C<sub>8</sub>-H), 8.93 (1H, br s, NH). MSm/z: 164 (100%), 317 (M<sup>+</sup>, 33%), 319 (M<sup>+</sup>+2, 32%).

初めの溶出部より dibromo 体 (243) と考えられる化合物 (97.1 mg, 49%; mp 124-127 °C) が得られているが、精製が困難なためマススペクトルより推定した。 MSm/z: 164 (100%), 395 (M<sup>+</sup>, 10%), 397 (M<sup>+</sup>+2, 19%), 399 (M<sup>+</sup>+4, 9.8%).

3-Formyl-1H-benz[f]indole (244): POCl<sub>3</sub> (0.031 ml) を DMF (0.093 ml) に加え、氷冷下 30 分攪拌する。この溶液に benz[f]indole (6) (50.2 mg), DMF (0.14 ml) の溶液を氷冷下加えた後、室温で 30 分攪拌する。反応終了後反応液を氷水に注加し 10% NaOH にてアルカリ性としこの溶液を水浴上 80 °C で加熱する。放冷後 AcOEt にて抽出する。有機層を飽和食塩水で洗浄後乾燥し溶媒を減圧にて留去する。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (AcOEt:hexane = 2:1) にて精製し淡黄色プリズム晶 (53.6 mg, 92%), mp 287-289 °C (dec.) (CHCl<sub>3</sub> より再結晶), を得る。 Anal. Calcd C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>NO: C, 79.98; H, 4.65; N, 7.17. Found: C, 80.02; H, 4.63; N, 7.25. IR<sub>vmax</sub>.cm<sup>-1</sup>: 3150 (NH), 1620 (CO). NMR(400 MHz)(DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 7.37-7.46 (2H, m, C<sub>6</sub>- and C<sub>7</sub>-H), 8.01 (1H, d, J=7.5 Hz, C<sub>5</sub>- or C<sub>8</sub>-H), 8.02 (1H, s, C<sub>2</sub>- or C<sub>9</sub>-H), 8.05 (1H, d, J=7.5 Hz, C<sub>6</sub>- or C<sub>5</sub>-H), 8.58 (1H, s, C<sub>9</sub>- or C<sub>2</sub>-H), 8.68 (1H, s, C<sub>4</sub>-H), 9.99 (1H, s, CHO). MSm/z: 317 (M<sup>+</sup>, 100%).

Vilsmeier Formylation of Ethyl 1H-Benz[f]indole-2-carboxylate (141): POCl<sub>3</sub> (0.084 ml) を DMF (0.5 ml) に加え、氷冷下 30 分攪拌する。この溶液に ethyl benz[f]indole-2-carboxylate (141) (71.3 mg), DMF (0.5 ml) の溶液を氷冷下加えた後、室温で 30 分攪拌し、次いで 120 °C で 30 分攪拌する。反応終了後反応液を氷水に注加し 10% Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> にてアルカリ性とし AcOEt にて抽出する。有機層を 10% HCl, sat.NaHCO<sub>3</sub>, 飽和食塩水で洗浄後乾燥し溶媒を減圧にて留去する。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (benzene:AcOEt = 10:1) にて精製し2つのフ

フラクションに分離する。

i) Ethyl 3, 4 (or 9)-diformyl-1H-benz[f]indole-2-carboxylate (246): 第一の溶出部より橙色プリズム晶 (27.9 mg, 32%), mp 252-257 °C (AcOEt-EtOH より再結晶), を得る。IR<sub>vmax</sub>.cm<sup>-1</sup>: 3100 (NH), 1720 and 1640 (CO). NMR(400 MHz)δ: 1.53 (3H, t, J=7.1 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.59 (2H, q, J=7.1 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 7.55 and 7.73 (each 1H, t like, J=8 Hz, C<sub>6</sub>- and C<sub>7</sub>-H), 8.14 and 8.71 (each 1H, d, J=8 Hz, C<sub>5</sub>- and C<sub>8</sub>-H), 9.37 (1H, s, C<sub>4</sub>- or C<sub>9</sub>-H), 10.86 and 11.19 (each 1H, s, CHO), 11.36 (1H, br s, NH). MS<sub>m/z</sub>: 266 (100%), 295 (M<sup>+</sup>, 55%).

ii) Ethyl 3-formyl-1H-benz[f]indole-2-carboxylate (245): 第二の溶出部より黄色針状晶 (24.7 mg, 31%), mp 272-274 °C (AcOEt-EtOH より再結晶) を得る。Anal. Calcd C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub>: C, 71.90; H, 4.90; N, 5.24. Found: C, 71.67; H, 4.86; N, 5.14. IR<sub>vmax</sub>.cm<sup>-1</sup>: 3100 (NH), 1720 and 1640 (CO). NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 1.44 (3H, t, J=7 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.51 (2H, q, J=7 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 7.39-7.49 (2H, m, C<sub>6</sub>- and C<sub>7</sub>-H), 8.04 and 8.07 (each 1H, d, J=8 Hz, C<sub>5</sub>- and C<sub>8</sub>-H), 8.08 (1H, s, C<sub>9</sub>-H), 8.90 (1H, s, C<sub>4</sub>-H), 10.68 (1H, s, CHO), 12.89 (1H, br s, NH). MS<sub>m/z</sub>: 221 (100%), 267 (M<sup>+</sup>, 81%).

Friedel-Crafts Acylation of Ethyl 1H-Benz[f]indole-2-carboxylate (141): Acetic anhydride (0.095 ml) を aluminum chloride (133 mg), 1,2-dichloroethane (1 ml) の懸濁液に氷冷下加え、0 °C で 5 分攪拌する。この混合物に ethyl benz[f]indole-2-carboxylate (141) (119 mg), 1,2-dichloroethane (6 ml) の溶液を氷冷下滴下し、0 °C で 30 分室温で 8 時間攪拌する。反応終了後反応液を氷水に注加し AcOEt で抽出する。有機層を sat.NaHCO<sub>3</sub>, 飽和食塩水にて洗浄後乾燥し溶媒を減圧にて留去する。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (benzene) にて精製し 3つのフラクションに分離する。初めの溶出部より原料 (141) (5.6 mg, 2.3%) を回収する。

i) Ethyl 9-acetyl-1H-benz[f]indole-2-carboxylate (248): 第二の溶出部より黄色針状晶 (61.3 mg, 44%), mp 112-114 °C (AcOEt-hexane より再結晶), を得る。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, 72.64; H, 5.42; N, 5.04. IR<sub>vmax</sub>.cm<sup>-1</sup>: 3420 (NH), 1725 and 1630 (CO). NMR(400 MHz)δ: 1.45 (3H, t, J=7.1 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.96 (3H, s, COCH<sub>3</sub>),

4.45 (2H, q,  $J=7.1$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 7.39 (1H, d,  $J=2.2$  Hz,  $\text{C}_3\text{-H}$ ), 7.44 and 7.61 (each 1H, dt,  $J=8$  and  $1$  Hz,  $\text{C}_6\text{-}$  and  $\text{C}_7\text{-H}$ ), 8.03 and 8.38 (each 1H, d,  $J=8$  Hz,  $\text{C}_5\text{-}$  and  $\text{C}_8\text{-H}$ ), 8.46 (1H, s,  $\text{C}_4\text{-H}$ ), 10.63 (1H, br s, NH). MS $m/z$ : 281 ( $\text{M}^+$ , 100%).

ii) Ethyl 3-acetyl-1H-benz[f]indole-2-carboxylate (247): 第三の溶出部より黄色針状晶 (51.9 mg, 37%), mp 166-168 °C (benzene より再結晶), を得る。Anal. Calcd  $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}_3$ : C, 72.58; H, 5.37; N, 4.98. Found: C, 72.81; H, 5.41; N, 5.01. IR $_{\text{vmax}}\text{cm}^{-1}$ : 3110 (NH), 1735 and 1615 (CO). NMR(400 MHz) $\delta$ : 1.48 (3H, t,  $J=7.1$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2.81 (3H, s,  $\text{COCH}_3$ ), 4.52 (2H, q,  $J=7.1$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 7.37 and 7.43 (each 1H, dt,  $J=8$  Hz and  $1$  Hz,  $\text{C}_6\text{-}$  and  $\text{C}_7\text{-H}$ ), 7.85 (1H, s,  $\text{C}_9\text{-H}$ ), 7.87 and 7.98 (each 1H, d,  $J=8$  Hz,  $\text{C}_5\text{-}$  and  $\text{C}_8\text{-H}$ ), 8.71 (1H, s,  $\text{C}_4\text{-H}$ ), 9.06 (1H, br s, NH). MS $m/z$ : 235 (100%), 281 ( $\text{M}^+$ , 61%).

Nitration of Ethyl 1H-Benz[f]indole-2-carboxylate (141):

a) With 30%  $\text{HNO}_3$  in  $\text{CHCl}_3$ : Ethyl benz[f]indole-2-carboxylate (141) (120 mg),  $\text{NaNO}_2$  (11 mg),  $\text{CHCl}_3$  (2 ml) の懸濁液に 30%  $\text{HNO}_3$  (0.450 ml) を加した後、室温で 20 分攪拌する。反応終了後水を加え  $\text{CHCl}_3$  にて抽出する。有機層を sat. $\text{NaHCO}_3$ , 飽和食塩水にて洗浄後乾燥し溶媒を減圧にて留去する。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (hexane-AcOEt) にて精製し、橙色針状晶 (26.5 mg, 19%), mp 163-164 °C (AcOEt-hexane より再結晶), を得る。この化合物は次に示す 9-nitro 体 (249) と一致した。

b) With 60%  $\text{HNO}_3$  in AcOH: Ethyl benz[f]indole-2-carboxylate (141) (120 mg), AcOH (5 ml) の懸濁液に 60%  $\text{HNO}_3$  (0.085 ml) を加した後、室温で 45 分攪拌する。反応終了後水を加え AcOEt にて抽出する。有機層を sat. $\text{NaHCO}_3$ , 飽和食塩水にて洗浄後乾燥し溶媒を減圧にて留去する。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (benzene:AcOEt = 5:1) にて精製し 2つのフラクションに分離する。

i) Ethyl 9-nitro-1H-benz[f]indole-2-carboxylate (249): 初めの溶出部より橙色針状晶 (30 mg, 21%), mp 168-170 °C (AcOEt-hexane より再結晶), を得る。Anal. Calcd  $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4$ : C, 63.38; H, 4.25; N, 9.85. Found: C, 63.20; H, 4.17; N, 9.84. IR $_{\text{vmax}}\text{cm}^{-1}$ : 3440 (NH), 1710 (CO). NMR(400 MHz) $\delta$ : 1.47 (3H, t,  $J=7$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 4.49 (2H, q,  $J=7$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 7.47 (1H, d,  $J=2.2$  Hz,  $\text{C}_3\text{-H}$ ), 7.54 and 7.80 (each 1H, t,  $J=8$  Hz,  $\text{C}_6\text{-}$  and  $\text{C}_7\text{-H}$ ),

7.85 (1H, s, C<sub>9</sub>-H), 8.05 (1H, dd,  $J=8$  and 1.2 Hz, C<sub>5</sub>-H), 8.56 (1H, s, C<sub>4</sub>-H), 9.32 (1H, dd,  $J=8$  and 1.2 Hz, C<sub>8</sub>-H), 10.59 (1H, br s, NH). MS<sub>m/z</sub>: 284 (M<sup>+</sup>, 100%).

ii) Ethyl 4-nitro-1H-benz[*f*]indole-2-carboxylate (250): 第二の溶出部より橙色針状晶 (49 mg, 35%), mp 233-242 °C (AcOEt-hexane より再結晶), を得る。IR<sub>vmax.cm<sup>-1</sup></sub>: 3320 (NH), 1720 (CO). NMR(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) $\delta$ : 1.39 (3H, t,  $J=7$  Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.32 (2H, q,  $J=7$  Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 7.59 (1H, dt,  $J=8$  and 1.3 Hz, C<sub>6</sub>- or C<sub>7</sub>-H), 7.63 (1H, d,  $J=2$  Hz, C<sub>3</sub>-H), 7.83 (1H, dt,  $J=8$  and 1.3 Hz, C<sub>7</sub>- or C<sub>6</sub>-H), 8.26 (1H, d,  $J=8$  Hz, C<sub>8</sub>-H), 8.87 (1H, d,  $J=8$  Hz, C<sub>5</sub>-H), 8.90 (1H, s, C<sub>9</sub>-H), 11.35 (1H, br s, NH). MS<sub>m/z</sub>: 284 (M<sup>+</sup>, 100%). High Resolution MS<sub>m/z</sub>: Calcd C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: 284.0797. Found: 284.0814.

## 第五章 第二節の実験

Ethyl 4,9-Dioxo-1H-benz[f]indole-2-carboxylate (197): Ethyl benz[f]indole-2-carboxylate (141) (239 mg), NaClO<sub>3</sub> (125 mg), V<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (0.1 mg), AcOH (4 ml), 2% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (0.4 ml) の混合物を室温で19 時間攪拌する。反応終了後反応液を水に注加し AcOEt にて抽出する。有機層を sat. NaHCO<sub>3</sub>, 飽和食塩水にて洗浄後乾燥し溶媒を減圧にて留去する。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (hexane:AcOEt = 3:1) にて精製し淡黄色針状晶 (118 mg, 44%), mp 221-225 °C (CHCl<sub>3</sub>-EtOH より再結晶), を得る。本化合物は第三章第五節で得られている quinone 体 (197) と一致した。

Ethyl 5,6,7,8-Tetrahydro-1H-benz[f]indole-2-carboxylate (254): Ethyl benz[f]indole-2-carboxylate (141) (201 mg), EtOH (10 ml), Raney Ni-W4 (wet volume 2.2 ml) の混合物を 30 分加熱還流する。反応終了後触媒をろ過し、熱 AcOEt にて洗浄した後ろ液の溶媒を留去する。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (hexane-AcOEt) にて精製し無色プリズム晶 (170 mg, 83%), mp 143.5-145 °C (benzene より再結晶), を得る。Anal. Calcd C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>: C, 74.05; H, 7.04; N, 5.76. Found: C, 74.11; H, 7.04; N, 5.71. IR  $\nu_{\max}$ .cm<sup>-1</sup>: 3320 (NH), 1680 (CO). NMR(400 MHz)  $\delta$ : 1.41 (3H, t, J=7 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.77-1.92 (4H, m, C<sub>6</sub>- and C<sub>7</sub>-H<sub>2</sub>), 2.83-2.99 (4H, m, C<sub>5</sub>- and C<sub>8</sub>-H<sub>2</sub>), 4.39 (2H, q, J=7 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 7.10 (1H, d, J=1.5 Hz, C<sub>3</sub>-H), 7.11 (1H, s, C<sub>4</sub>- or C<sub>9</sub>-H), 7.37 (1H, s, C<sub>9</sub>- or C<sub>4</sub>-H), 8.66 (1H, br s, NH). MS m/z: 197 (100%), 243 (M<sup>+</sup>, 91%).

本反応を 10%-Pd/C, AcOH を用い加熱還流下 (8 時間) で行くと、tetrahydro 体 (254) が微量 (1.5%) 得られる。

Ethyl 1H-Benz[f]indole-2-carboxylate (141): Tetrahydro 体 (254) (80.9 mg), DDQ (144 mg), benzene (2 ml) の混液を 1 時間加熱還流する。反応終了後 benzene を加え 5% NaOH, 飽和食塩水にて洗浄後乾燥し溶媒を減圧にて留去する。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (benzene) にて精製し、淡黄色針状晶 (60.3 mg, 76%), mp 184-187 °C (benzene より再結晶), を得る。

## 第五章 第三節の実験

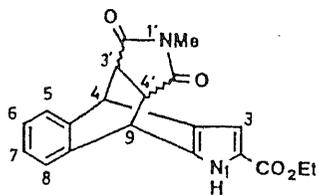
Diels-Alder Reaction of Ethyl 1*H*-Benz[*f*]indole-2-carboxylate (141) with *N*-Methylmaleimide (255): Ethyl benz[*f*]indole-2-carboxylate (141) (61 mg), *N*-methylmaleimide (255) (84 mg), tetralin (0.5 ml) の混合物を 150 °C で 3 時間攪拌する。反応終了後反応液をそのままカラムクロマトグラフィ (AcOEt:hexane =1:1) にて精製し2つのフラクションに分離する。

i) *endo*-Ethyl 4,9-dihydro-4,9-[3,4-(1-methyl-2,5-dioxopyrro-  
lidino)]-1*H*-benz[*f*]indole-2-carboxylate (256a): 初めの溶出部より無色プリ  
ズム晶 (27.0 mg, 30 %), mp 255-256.5 °C (AcOEt より再結晶), を得る。

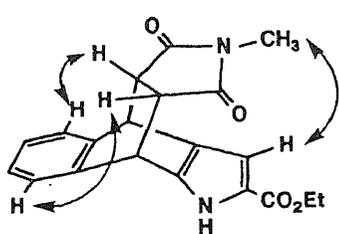
*Anal.* Calcd C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: C, 68.56; H, 5.18; N, 8.00. Found: C, 68.64; H, 5.19; N, 7.93. IR<sub>vmax</sub>.cm<sup>-1</sup>: 3300 (NH), 1690 (CO). NMR<sup>\*5,6</sup> (400 MHz)δ: 1.30 (3H, t, *J*=7 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.66 (1H, s, NCH<sub>3</sub>), 3.22 and 3.27 (each 1H, dd, *J*=8 and 3.5 Hz, C<sub>3</sub>- and C<sub>4</sub>-H), 4.24 (2H, q, *J*=7 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.80 and 4.85 (each 1H, d, *J*=3.5 Hz, C<sub>4</sub>- and C<sub>9</sub>-H), 6.75 (1H, d, *J*=1.8 Hz, C<sub>3</sub>-H), 7.10-7.17 (2H, m, C<sub>6</sub>- and C<sub>7</sub>-H), 7.29 and 7.33 (each 1H, dd, *J*=7 and 2 Hz, C<sub>5</sub>- and C<sub>8</sub>-H), 9.34 (1H, br s, NH). MS*m/z*: 239 (100%), 350 (M<sup>+</sup>, 15%).

ii) *exo*-Ethyl 4,9-dihydro-4,9-[3,4-(1-methyl-2,5-dioxopyrro-  
lidino)]-1*H*-benz[*f*]indole-2-carboxylate (256b): 第二の溶出部より無色プリ  
ズム晶 (45.6 mg, 51 %), mp 244.5-246 °C (CHCl<sub>3</sub>-hexane より再結晶), を得  
る。*Anal.* Calcd C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: C, 68.56; H, 5.18; N, 8.00. Found: C, 68.55;  
H, 5.22; N, 8.05. IR<sub>vmax</sub>.cm<sup>-1</sup>: 3270 (NH), 1695 (CO). NMR<sup>\*5,6</sup> (400  
MHz)δ: 1.33 (3H, t, *J*=7 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.48 (1H, s, NCH<sub>3</sub>), 3.26 (2H, m,  
C<sub>3</sub>- and C<sub>4</sub>-H), 4.29 (2H, q, *J*=7 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.75 and 4.79 (each 1H,  
d, *J*=2.4 Hz, C<sub>4</sub>- and C<sub>9</sub>-H), 6.82 (1H, d, *J*=2.0 Hz, C<sub>3</sub>-H), 7.05-7.13  
(2H, m, C<sub>6</sub>- and C<sub>7</sub>-H), 7.16-7.23 (2H, m, C<sub>5</sub>- and C<sub>8</sub>-H), 9.39 (1H, br  
s, NH). MS*m/z*: 239 (100%), 350 (M<sup>+</sup>, 17%).

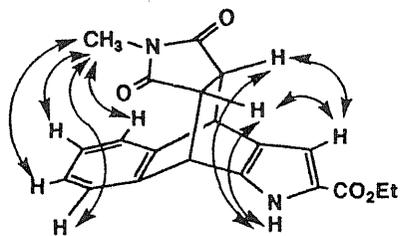
\*5 Numbering of 256:



\*6 NOESY Correlation of Diels-Alder Adducts (256)  
JEOL EX-400にて測定 (in CDCl<sub>3</sub>)



(256a) (endo)



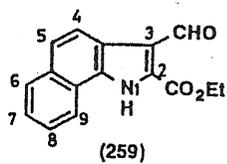
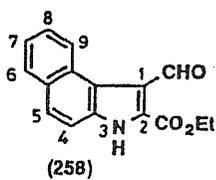
(256b) (exo)

## 第五章 第四節の実験

Ethyl 1-Formyl-3H-benz[e]indole-2-carboxylate (258): POCl<sub>3</sub> (0.51 ml) を DMF (1.68 ml) に加え、氷冷下 30 分攪拌する。この溶液に ethyl benz[e]indole-2-carboxylate (89) (239 mg), DMF (2 ml) の溶液を氷冷下加えた後、室温で 30 分、100 °C で 2 時間 30 分攪拌する。反応終了後反応液を氷水に注加し Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> にてアルカリ性とし AcOEt にて抽出する。有機層を飽和食塩水で洗浄後乾燥し溶媒を減圧にて留去し、淡黄色結晶(250 mg, 94%) を得る。これを AcOEt-EtOH より再結晶し淡黄色プリズム晶、mp 245-246 °C, を得る。Anal. Calcd C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub>: C, 71.90; H, 4.90; N, 5.24. Found: C, 71.73; H, 4.84; N, 5.17. IR  $\nu_{\text{max}}\text{-cm}^{-1}$ : 3200 (NH), 1720 and 1645 (CO). NMR<sup>\*7</sup>(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ : 1.45 (3H, t,  $J=7$  Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.50 (2H, q,  $J=7$  Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 7.55 and 7.63 (each 1H, dt,  $J=8$  and 2 Hz, C<sub>7</sub>- and C<sub>8</sub>-H), 7.72 and 7.89 (each 1H, d,  $J=9$  Hz, C<sub>4</sub>- and C<sub>5</sub>-H), 8.00 (1H, d,  $J=8$  Hz, C<sub>6</sub>-H), 9.63 (1H, d,  $J=8$  Hz, C<sub>9</sub>-H), 10.87 (1H, s, CHO), no NH. MS $m/z$ : 238 (100%), 267 (M<sup>+</sup>, 56%).

Ethyl 3-Formyl-1H-benz[g]indole-2-carboxylate (259): POCl<sub>3</sub> (0.51 ml) を DMF (1.68 ml) に加え、氷冷下 30 分攪拌する。この溶液に ethyl benz[g]indole-2-carboxylate (126) (239 mg), DMF (2 ml) の溶液を氷冷下加えた後、50 °C で 11 時間 30 分攪拌する。反応終了後反応液を氷水に注加し Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> にてアルカリ性とし AcOEt にて抽出する。有機層を飽和食塩水で洗浄後乾燥し溶媒を減圧にて留去し、淡黄色結晶(194 mg, 73%) を得る。これを AcOEt-EtOH より再結晶し淡黄色プリズム晶、mp 224-226 °C, を得る。Anal. Calcd C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub>: C, 71.90; H, 4.90; N, 5.24. Found: C, 71.64; H, 4.93; N, 5.29. IR  $\nu_{\text{max}}\text{-cm}^{-1}$ : 3200 (NH), 1720 and 1640 (CO). NMR<sup>\*7</sup>(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ : 1.43 (3H, t,  $J=7$  Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.50 (2H, q,  $J=7$  Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 7.59 and 7.66 (each 1H, dt,  $J=8$  and 2 Hz, C<sub>5</sub>- and C<sub>6</sub>-H), 7.75 and 8.01 (each 1H, d,  $J=9$  Hz, C<sub>4</sub>- and C<sub>7</sub>-H), 8.29 (1H, d,  $J=8$  Hz, C<sub>8</sub>-H), 8.87 (1H, d,  $J=8$  Hz, C<sub>9</sub>-H), 10.70 (1H, s, CHO), 13.50 (1H, br s, NH). MS $m/z$ : 238 (100%), 267 (M<sup>+</sup>, 73%).

\*7 Numbering of 258 and 259:



## 引用文献

- 1) a) B. F. Borden, E. Ritchie, and W. C. Taylor, *Aust. J. Chem.*, **25**, 2659 (1972); b) W. C. Taylor in "The Alkaloids," ed. by A. Brossi, vol. XXIV, Academic Press, Inc., Orland, 1985, p. 1.
- 2) N. B. Perry, J. W. Blunt, J. D. McCombs, and M. H. G. Munro, *J. Org. Chem.*, **51**, 5476 (1986).
- 3) H. H. Sun, S. Sakemi, N. Burres, and P. MacCarthy, *J. Org. Chem.*, **55**, 4964 (1990).
- 4) B. F. Bowden, K. Picker, E. Ritchie, and W. C. Taylor, *Aust. J. Chem.*, **28**, 2681 (1975).
- 5) B. F. Bowden, H. C. Freeman, and R. D. G. Jones, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1976**, 658.
- 6) a) J. I. Levin and S. M. Weinreb, *J. Am. Chem. Soc.*, **105**, 1397 (1983); b) J. I. Levin and S. M. Weinreb, *J. Org. Chem.*, **49**, 4325 (1984).
- 7) P. Karuso, and W. C. Taylor, *Aust. J. Chem.*, **37**, 1271 (1984).
- 8) Y. Kikugawa, M. Kawase, Y. Miyake, T. Sakamoto, and M. Shimada, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 4297 (1988).
- 9) X. Wang and V. Snieckus, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 4883 (1991).
- 10) M. Makosza and Z. Wrobel, *Heterocycles*, **33**, 585 (1992).
- 11) E. A. Goldsmith, and H. G. Lindwall, *J. Org. Chem.*, **18**, 507 (1953).
- 12) N. P. Buu-Hoï, N. Hoán, and N. H. Khôi, *J. Org. Chem.*, **15**, 131, (1950).
- 13) N. N. Suvorov, V. A. Porotikova, and V. N. Eraksina, *Khim. Geterotsykl. Soedin.*, **6**, 24 (1970). [Chem. Abstr., **72**, 100421t (1970)].
- 14) P. A. Cranwell and J. E. Saxton, *Tetrahedron*, **20**, 877 (1964).
- 15) O. Süs, M. Glos, K. Möller, and H.-D. Eberhardt, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **583**, 150 (1953).
- 16) A. G. Anastassiou, M. Sabahi, and R. Badri, *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 4755.
- 17) H. Ishii, Y. Murakami, K. Hosoya, H. Takeda, Y. Suzuki, and N. Ikeda, *Chem. Pharm. Bull.*, **21**, 1481 (1973).

- 18) H. Ishii, Y. Murakami, T. Watanabe, H. Suzuki, Z. Yasuda, N. Ikeda, H. Mitsui, and S. Tani, *Chem. Pharm. Bull.*, **31**, 4391 (1983).
- 19) A. Schlieper, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **236**, 174 (1886).
- 20) H. Ishii, Y. Murakami, T. Furuse, K. Hosoya, and N. Ikeda, *Chem. Pharm. Bull.*, **21**, 1495 (1973).
- 21) E. Strohbach, *Ber.*, **34**, 4160 (1901).
- 22) H. Hemetsberger, D. Knittel, and H. Weidmann, *Monatsh. Chem.*, **101**, 161 (1970).
- 23) Y. Murakami, T. Watanabe, Y. Yokoyama, J. Naomachi, H. Iwase, N. Watanabe, M. Morihata, N. Okuyama, H. Kamakura, T. Takahashi, H. Atoda, T. Tojo, K. Morita, and H. Ishii, *Chem. Pharm. Bull.*, *in press*.
- 24) Y. Murakami, H. Takahashi, Y. Nakazawa, M. Koshimizu, T. Watanabe, and Y. Yokoyama, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 2099 (1989).
- 25) L. Sihlbom, *Acta. Chem. Scand.*, **8**, 1709 (1954).
- 26) a) G. M. Robinson and R. Robinson, *J. Chem. Soc.*, **113**, 639 (1918); **125**, 827 (1934); b) B. Robinson, "The Fischer Indole Synthesis," John Wiley & Sons Ltd., Chichester, 1982.
- 27) A. Schlieper, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **239**, 229 (1887).
- 28) L. F. Fieser and M. Fieser, "Reagents for Organic Synthesis," vol.1, John Wiley and Sons, Inc., New York, 1967, p.353.
- 29) L. Henn, D. M. B. Hickey, C. J. Moody, and C. W. Rees, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1984**, 2189.
- 30) H. J. Anderson and C. W. Huang, *Can. J. Chem.*, **45**, 897 (1967).
- 31) Y. Murakami, M. Tani, T. Ariyasu, C. Nishiyama, T. Watanabe, and Y. Yokoyama, *Heterocycles*, **27**, 1855 (1988).
- 32) D. W. H. MacDowell and J. C. Wisowaty, *J. Org. Chem.*, **36**, 3999 (1971).
- 33) H. Ishii and Y. Murakami, *Yakugaku Zasshi*, **99**, 413 (1979).
- 34) T. Sakamoto, Y. Kondo, and H. Yamanaka, *Heterocycles*, **24**, 1845 (1986).
- 35) S. Omura, A. Nakagawa, H. Yamada, T. Hata, A. Furusaki, and T. Watanabe, *Chem. Pharm. Bull.*, **21**, 931 (1973).
- 36) G. Malesani, M. G. Ferlin, and S. Masiero, *J. Heterocyclic Chem.*, **19**, 633 (1982).

- 37) K. Fuji, K. Ichikawa, M. Node, and E. Fujita, *J. Org. Chem.*, **44**, 1661 (1979).
- 38) T. Tsuji, T. Kataoka, M. Yoshioka, Y. Sendo, Y. Nishitani, S. Hirai, T. Maeda, and W. Nagata, *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 2793.
- 39) Y. Murakami, Y. Yokoyama, C. Aoki, C. Miyagi, T. Watanabe, and T. Ohmoto, *Heterocycles*, **26**, 875 (1987).
- 40) Y. Yokoyama, N. Okuyama, S. Iwadate, T. Momoi, and Y. Murakami, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1990**, 1319.
- 41) J. Wegmann and H. Dahn, *Helv. Chim. Acta.*, **29**, 415 (1946).
- 42) R. J. Sundberg, "The Chemistry of Indoles," Academic Press, New York, 1970, p. 283.
- 43) H. Rinderknecht, H. Koechlin, and C. Niemann, *J. Org. Chem.*, **18**, 971 (1953).
- 44) K. Ninomiya, T. Shioiri, and S. Yamada, *Tetrahedron*, **30**, 2151 (1974).
- 45) H. Heaney in "Comprehensive Organic Chemistry," ed. by J. F. Stoddart, vol. 1, Pergamon Press, Oxford, 1979, p.241.
- 46) Y. Murakami, M. Tani, K. Tanaka, and Y. Yokoyama, *Chem. Pharm. Bull.*, **36**, 2023 (1988).
- 47) W. E. Noland and K. R. Rush, *J. Org. Chem.*, **31**, 70 (1966).
- 48) M. Orchin, *J. Am. Chem. Soc.*, **66**, 535 (1944).
- 49) H. W. Underwood, Jr. and W. L. Walsh, *J. Am. Chem. Soc.*, **58**, 648 (1936).
- 50) M. Kunori, *Nippon Kagaku Zasshi*, **78**, 1798 (1957). [*Chem. Abstr.*, **54**, 1487d (1960)].
- 51) J. Ahnad and D. H. Hey, *J. Chem. Soc.*, **1959**, 3819.
- 52) R. D. Topsom and J. Vaughan, *J. Chem. Soc.*, **1957**, 2842.
- 53) H. H. Hodgson and R. L. Elliot, *J. Chem. Soc.*, **1935**, 1850.
- 54) R. Möhlau, *Chem. Ber.*, **28**, 3098 (1895).
- 55) A. Rosowsky, P. C. Huang, N. Papathanasopoulos, and E. J. Modest, *J. Med. Chem.*, **17**, 1217 (1974).
- 56) K. Fries and E. Hübner, *Ber.*, **39**, 435 (1906).
- 57) P. T. Cleve, *Ber.*, **20**, 1989 (1887).
- 58) C. Liebermann and P. Jacobson, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **211**, 36 (1882).
- 59) M. Yokoyama and K. Iwata, *Ann. Proc. Gifu. Coll. Pharm.*, **1953**,

- 23.
- 60) N. S. Narasimhan and R. S. Mali, *Tetrahedron*, **31**, 1005 (1975).
  - 61) A. Fozard and C. K. Bradsher, *J. Org. Chem.*, **31**, 3683 (1966).
  - 62) D. M. Bailey and R. E. Jonson, *Org. Synth.*, **51**, 100 (1971).
  - 63) W. C. Terry, A. H. Jackson, G. W. Kenner, and G. Kornis, *J. Chem. Soc.*, **1965**, 4389.
  - 64) Y. Sato, T. Tanaka, and T. Nagasaki, *Yakugaku Zasshi*, **90**, 618 (1970).
  - 65) Y. Murakami, M. Tani, M. Suzuki, K. Sudoh, M. Uesato, K. Tanaka, and Y. Yokoyama, *Chem. Pharm. Bull.*, **33**, 4707 (1985).
  - 66) Ng. Ph. Buu-Hoi and R. Royer, *J. Org. Chem.*, **16**, 1198 (1951).
  - 67) M. Nakazaki and Y. Isoe, *Nippon Kagaku Zasshi*, **76**, 1159 (1955).
  - 68) N. Hirose, S. Sohda, and S. Toyoshima, *Yakugaku Zasshi*, **91**, 1323 (1971).
  - 69) E. Beckmann, *Ber.*, **37**, 4136 (1904).
  - 70) C. J. O'Conner and R. E. Ramage, *Aust. J. Chem.*, **30**, 527 (1977).
  - 71) S. A. G. F. Angelino, B. H. Van Valkengoed, D. J. Buurmann, H. C. Van der Plas, and F. Mueller, *J. Heterocycl. Chem.*, **21**, 107 (1984).
  - 72) F. Feigl H. Gleich, *Monatsh. Chem.*, **49**, 385 (1928).
  - 73) R. H. F. Manske, "Organic Synthesis," Coll. Vol. II, ed. by A. H. Blatt, John Wiley and Sons, Inc., New York, 1943, p. 83.
  - 74) Yu. V. Svetkin, *Zh. Obshch. Khim.*, **26**, 1216 (1956).
  - 75) E. F. Pratt and E. J. Frazza, *J. Am. Chem. Soc.*, **76**, 6174 (1954).
  - 76) J. von Braun and J. Weismantel, *Ber.*, **55**, 3176 (1922).
  - 77) P. Tavernier and M. Lamouroux, *Mem. Poudres*, **38**, 65 (1956) [*Chem. Abstr.*, **51**, 14404c (1957)].
  - 78) Y. Kato, Japan. Kokai Tokkyo Koho, 80 06405, 80 11126 (1980) [*Chem. Abstr.*, **93**, 7860j, 26119r (1980)].
  - 79) W. E. Noland and F. J. Baude, "Organic Synthesis," Coll. Vol. II, ed. by H. E. Baumgarten, John Wiley and Sons, Inc., New York, 1973, p. 567.
  - 80) V. G. Avramenko, G. S. Mosina and N. N. Suvorov, *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, **1970**, 1212 [*Chem. Abstr.*, **74**, 111855 (1971)].
  - 81) R. J. Sundberg, *J. Org. Chem.*, **30**, 3604 (1965).

- 82) S. M. Parmerter, A. G. Cook, and W. B. Dixon, *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 4621 (1958).
- 83) D. P. Chakraborty, K. C. Das, and S. P. Basak, *J. Indian Chem. Soc.*, **45**, 84 (1968).
- 84) J. Figulla and E. Röder, *Arch. Pharm.*, **312**, 12 (1979).

## 論文目録

### 主論文

- 1) Formation of an Angular 5-Chlorobenz[e]indole by the Fischer Indolization of 1-Methoxy-2-naphthylhydrazone: Correction of the Structure of the So-called Linear Ethyl 9-Methoxy-1*H*-benz[*f*]-indole-2-carboxylate to the Angular Ethyl 5-Chloro-3*H*-benz[*e*]-indole-2-carboxylate; Hisashi Ishii, Yasuoki Murakami, Toshiko Watanabe, Ayako Iwazaki, Hideharu Suzuki, Tohru Masaka, and Yuka Mizuma, *J. Chem. Res.*, 1984 (S) 326, (M) 2974.  
(第三章第二節)
- 2) Synthetic Studies on Indoles and Related Compounds. XXIX. Attempted Synthesis of Benz[*f*]indoles by Cyclization Reactions; Toshiko Watanabe, Hiroyuki Takahashi, Hiroyuki Kamakura, Susumu Sakaguchi, Masako Osaki, Satoru Toyama, Yuka Mizuma, Ikuko Ueda, and Yasuoki Murakami, *Chem. Pharm. Bull.*, 39, 3145 (1991).  
(第三章第三節)
- 3) Synthesis of Linear Ethyl 9-Methoxy-1*H*-benz[*f*]indole-2-carboxylate; Yasuoki Murakami, Toshiko Watanabe, and Hisashi Ishii, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1988, 3005.  
(第三章第四節)
- 4) Synthetic Studies on Indoles and Related Compounds. XXXI. Chemical Confirmation of the Synthetic Route for Benz[*f*]-indole Skeleton and Its Application; Toshiko Watanabe, Chiemi Miyagi, and Yasuoki Murakami, *J. Heterocyclic Chem.*, 30, 217 (1993).  
(第三章第五節)
- 5) A Novel Method for the Debenzylation of Protected Indole Nitrogen; Yasuoki Murakami, Toshiko Watanabe, Atsushi Kobayashi, and Yuusaku Yokoyama, *Synthesis*, 1984, 738.  
(第三章第六節)

- 6) Synthetic Studies on Indoles and Related Compounds. XXVI. The Debenzylation of Protected Indole Nitrogen with Aluminum Chloride (2); Toshiko Watanabe, Atsushi Kobayashi, Michiko Nishiura, Hiroyuki Takahashi, Tomoko Usui, Izumi Kamiyama, Naomi Mochizuki, Kumiko Noritake, Yuusaku Yokoyama, and Yasuoki Murakami, *Chem. Pharm. Bull.*, **39**, 1152 (1991).

(第三章第六節)

- 7) A New Synthesis of Eupolauramine from a Benz[*f*]indole Derivative; Yasuoki Murakami, Toshiko Watanabe, Masahiro Sakai, and Yuusaku Yokoyama, *Chem. Pharm. Bull.*, **36**, 3732 (1988).

(第四章)

## 参考論文

- 1) Sanguirubine and Sanguilutine; Hisashi Ishii, Toshiko Watanabe, and Tsutomu Ishikawa, *Chem. Pharm. Bull.*, **26**, 3254 (1978).
- 2) Studies on the Chemical Constituents of Rutaceous Plants. XLIX. Development of a Versatile Method for the Synthesis of Antitumor-Active Benzo[c]phenanthridine Alkaloids.(1). Preparation of Various 2,4-Bisaryl-4-oxobutyronitriles and 2,4-Bisaryl-4-oxobutyramides; Hisashi Ishii, Tsutomu Ishikawa, Takeo Deushi, Ken-Ichi Harada, Toshiko Watanabe, Etsuko Ueda, Toshiaki Ishida, Mitsugi Sakamoto, Eri Kawanabe, Tsutomu Takahashi, Yuh-Ichiro Ichikawa, Kazue Takizawa, Takeshi Masuda, and Ih-Sheng Chen, *Chem. Pharm. Bull.*, **31**, 3024 (1983).
- 3) Studies on the Chemical Constituents of Rutaceous Plants. L. Development of a Versatile Method for the Synthesis of Antitumor-Active Benzo[c]phenanthridine Alkaloids.(2). Preparation of 2-Aryl-1-tetralone Derivatives; Hisashi Ishii, Eri Kawanabe, Ken-Ichi Harada, Takeo Deushi, Etsuko Ueda, Toshiko Watanabe, Yuh-Ichiro Ichikawa, Mitsugi Sakamoto, Toshiaki Ishida, Tsutomu Takahashi, Keiko Nakajima, and Tsutomu Ishikawa, *Chem. Pharm. Bull.*, **31**, 3039 (1983).
- 4) Fischer Indolization and Its Related Compounds. XVIII. Formation of Four Unexpected Angular Benz[e]indoles on Fischer Indolization of Ethyl Phenylpyruvate 2-[(1,4-Dimethoxy-2-naphthyl)hydrazone]; Hisashi Ishii, Yasuoki Murakami, Toshiko Watanabe, Hideharu Suzuki, Zenkichi Yasuda, Nisaburo Ikeda, Hideki Mitsui, and Shohei Tani, *Chem. Pharm. Bull.*, **31**, 4391 (1983).
- 5) Fischer Indolization and Its Related Compounds. XIX. Synthesis of Ethyl 4-Methoxy- and Ethyl 5-Methoxy-1-phenyl-3H-benz[e]-indole-2-carboxylates; Hisashi Ishii, Yasuoki Murakami, Toshiko Watanabe, Hideharu Suzuki, and Hideyuki Maejima, *Chem. Pharm. Bull.*, **31**, 4401 (1983).

- 6) Conversion of the Naturally Occurring Amide Alkaloids into O<sub>5</sub>-Benzo[c]phenanthridinium Alkaloids. A New Synthetic Sequence to Antitumour Benzo[c]phenanthridine Alkaloids; Hisashi Ishii, Tsutomu Ishikawa, Toshiko Watanabe, Yuh-Ichiro Ichikawa, and Eri Kawanabe, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1984**, 2283.
- 7) A New Route to 4-Oxygenated  $\beta$ -Carbolines: The Total Synthesis of Crenatine; Yasuoki Murakami, Yuusaku Yokoyama, Chiyoko Aoki, Chiemi Miyagi, Toshiko Watanabe, and Taichi Ohmoto, *Heterocycles*, **26**, 875 (1987).
- 8) The Friedel-Crafts Acylation of Ethyl Pyrrole-2-carboxylate. Scope, Limitation, and Application to Synthesis of 7-Substituted Indoles; Yasuoki Murakami, Masanobu Tani, Takahiro Ariyasu, Chika Nishiyama, Toshiko Watanabe, and Yuusaku Yokoyama, *Heterocycles*, **27**, 1855 (1988).
- 9) Cyclization of [(5-Bromo-2-benzimidazolyl)thio]acetic Acid; Hrushikesh K. Pujari, Yasuoki Murakami, and Toshiko Watanabe, *Ind. J. Chem.*, **28B**, 90 (1989).
- 10) The Improved Synthesis of 7-Oxygenated Indoles by Fischer Indolization and Its Application to the First Total Synthesis of Eudistomidin-A; Yasuoki Murakami, Hiroyuki Takahashi, Yoshie Nakazawa, Michie Koshimizu, Toshiko Watanabe, and Yuusaku Yokoyama, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 2099 (1989).
- 11) Fischer Indolization and Its Related Compounds. XXIII. Fischer Indolization of Ethyl Pyruvate 2-(2,6-Dimethoxyphenyl)phenylhydrazone; Hisashi Ishii, Takao Sugiura, Yohko Akiyama, Yoshie Ichikawa, Toshiko Watanabe, and Yasuoki Murakami, *Chem. Pharm. Bull.*, **38**, 2118 (1990).
- 12) Fischer Indolization and Its Related Compounds. XXIV. Fischer Indolization of Ethyl Pyruvate 2-(2-Methoxyphenyl)phenyl-

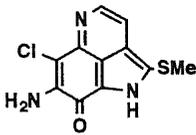
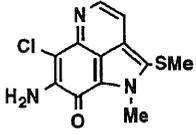
hydrazone; Hisashi Ishii, Takao Sugiura, Kimiko Kogusuri, Toshiko Watanabe, and Yasuoki Murakami, *Chem. Pharm. Bull.*, **39**, 572 (1991).

- 13) Synthetic Studies on Indoles and Related Compounds. XXVII. A New Synthesis of Crenatine from Ethyl Indole-2-carboxylate; Yasuoki Murakami, Yuusaku Yokoyama, Chiyoko Aoki, Hideharu Suzuki, Katsumi Sakurai, Tsuneyasu Shinohara, Chiemi Miyagi, Yasuhisa Kimura, Takefumi Takahashi, Toshiko Watanabe, and Taichi Ohmoto, *Chem. Pharm. Bull.*, **39**, 2189 (1991).
- 14) Fischer Indolization of Variously *Ortho*-Substituted Phenylhydrazones. (Fischer Indolization and Its Related Compounds XXV); Yasuoki Murakami, Toshiko Watanabe, Yuusaku Yokoyama, Junko Naomachi, Haruo Iwase, Noriko Watanabe, Michiyo Morihata, Naomi Okuyama, Hiroyuki Kamakura, Tomoko Takahashi, Hideko Atoda, Toshiaki Tojo, Kenji Morita, and Hisashi Ishii, *Chem. Pharm. Bull.*, *in press*.

論文中の誤記を以下のように御訂正お願い致します。

著者

## 正誤表

	誤	正
p. 2 一番下 p. 64 Chart 62		
	isobatzelline (10)	isobatzelline D (10)
p. 77 L↑ 6	Euolauramine	Eupolauramine