

Synthesis of 3-(2-Amino-1-phenylethyl)-2-methylindole.

1. Synthesis of 3-(2-Nitro-1-phenylethyl)-2-methylindole

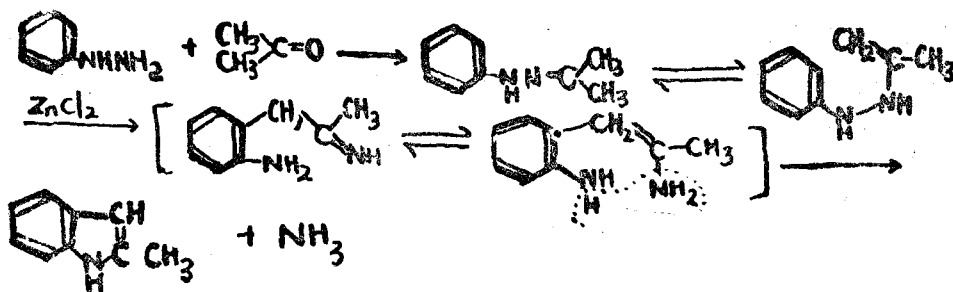
李 成 煥

(서울대학교 農科大學 農化學科)

Acetyl-o-toluidine을 starting material로해서 NaNH_2 를 가지고 cyclization시켜 2-Methylindole을 합성하고 이에다 β -Nitrostyrene을 작용시켜 좋은 收量으로서 3-(2-Nitro-1-phenylethyl)-2-methylindole을 합성하였다.

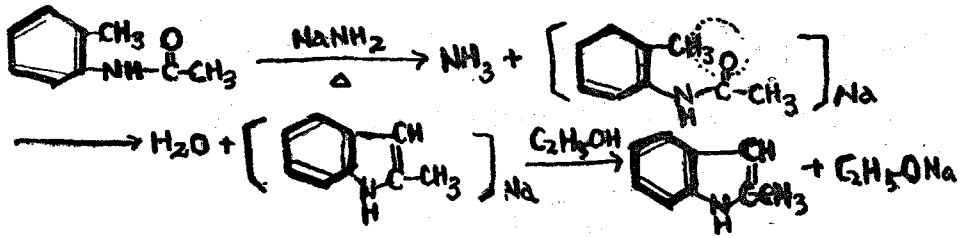
Introduction

Indole 合成法은 여러가지가 있는데 古典的인 方法으로 Fisher⁽¹⁾의 Indole 合成法이라고 해서 Aldehydes, Kentones 또는 Kentonic acid의 Phenylhydrazone에서 Ammonia를 除去시켜 Indole의 誘導體를 合成하는 方法이 있는데 이때 縮合劑로 ZnCl_2 , HCl-Alcohol , $\text{H}_2\text{SO}_4\text{-CuB}_2$, 氷醋酸等を 使用하고 있는것이다. 즉 Phenylhydrazine과 Acetone을 作用시켜 Phenylhydrazone을 合成하고 이에다 縮合劑로 ZnCl_2 을 作用시켜서 다음과 같이 2-Methylindole을 合成하였던것이다.



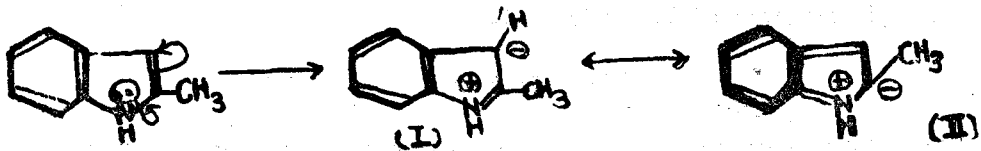
그러나 이 方法은 收量이 낮은 缺點이 있으므로 여러가지 改良法이 있는데 Madelung⁽²⁾은 Acetyl-o-toluidine을 亞鉛末과 같이해서 蒸溜시켜 cyclization시킴으로서 2-Methylindole을 合成하였고 H. A. Piggot⁽³⁾은 Acetyl-o-toluidine을 Tetrahydronaphthalene과 같은 無極性solvent에다 溶解시켜 이에다 알카리金屬을 縮合劑로 해서 加熱縮合시킴으로서 2-Methylindole을 合成하였다. 그러나 가장 좋은 方法은 F. H. Allene and James Allene⁽⁴⁾등이 實驗한 合成法으로 이들은 Acetyl-o-toluidine을 不活性 가즈인 窒素氣流中에서 NaNH_2 을 가지고 加熱 cyclization시켜서 좋은 收量으로 2-Methylindole을 合成하였던 것이다.

따라서 本實驗도 本法에 準해서 2-Methylindole을 合成하였다.



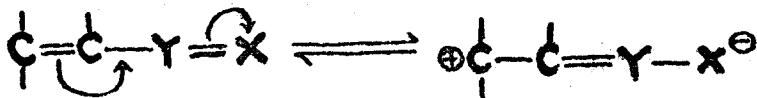
이렇게해서 얻은 2-Methylindole에다 β -Nitrostyrene을 作用시켜 addition에 依해서 3-(2-Nitro-1-phenyl-ethyl)-2-methylindole을 合成하였는데 이의 反應 機構는 다음과 같이 說明할 수 있는것이다.

먼저 2-Methylindole에서 窒素의 unshared electron의 shift에 依해서 즉 mesomeric effect에 依해서 다음과같이 resonance hybrid (I, II)을 이루우게되며



(II)에서 보는바와같이 α -位置에는 이미 $-\text{CH}_3$ 基로 換基되었고 (I)에서는 β -位置에 높은 electronegative density를 보이고 있는것이다. 더욱이 α -位置에 換基된 $-\text{CH}_3$ 基의 Electron releasing effect에 依해서 즉 Inductive effect에 依해서 β -位置에 더욱 electronegative density를 높이게 하고 있음으로 이곳에 우선적으로 electrophilic group이 結合하게 되는것이다.

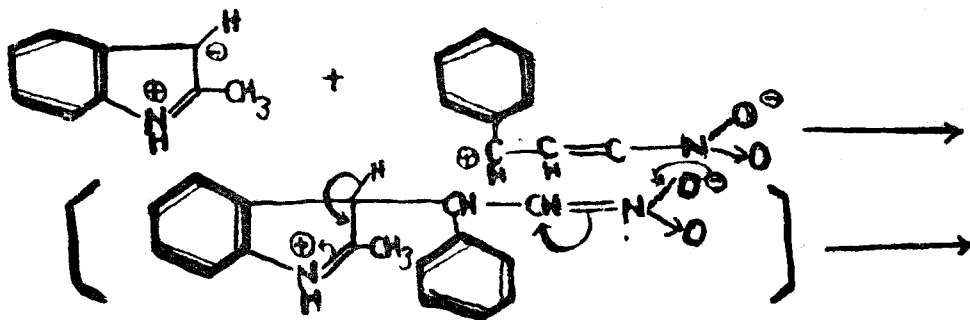
다음 β -Nitrostyrene의 $-\text{NO}_2$ 基는 強力한 electron-attracting基로서 이의 Inductive effect로 因해서 α -炭素에 electron density를 낮게 만들어 이곳에 electro positive를 띄우게 만든다. 一般으로 $\text{C}=\text{C}-\text{Y}=\text{X}$ 과 같은 dieno group에서 electronegativity가 $\text{X} > \text{Y}$ 인 경우에는 다음과 같이 electron shift을 이르게 極性을 띄우게 하는것이며



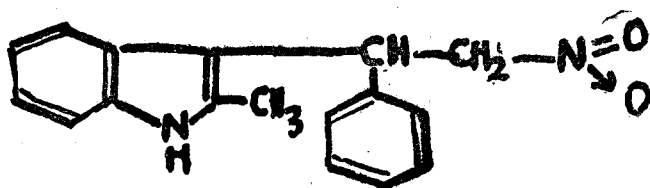
β -Nitrostyrene에서 $-\text{N} \begin{smallmatrix} \text{O} \\ // \\ \text{O} \end{smallmatrix}$ 基의 N과 O를 各各 Y와 X라고 하면 Pouling에 依해진 N과 O의 Electronegativity는 各各 3.0과 3.5을 보임으로 $\text{N} < \text{O}$ 즉 $\text{X} > \text{Y}$ 의 結果를 보임으로 β -Nitrostyrene은 다음에서 보는바와같이 α -炭素에 Inductive effect에 依해서 electropositive를 띄우게 만드는 것이다.



그리하여 2-Methylindole의 β -炭素와 β -Nitro-styrene의 α -炭素가 結合해서 다음에서 보는 바와 같이 Transition State를 거쳐 2-Methylindole의 β -炭素에 붙은 H가 H^+ 으로서 떨어져 β -Nitrostyrene의 β -炭素에 붙음으로서 3-(2-Nitro-1-phenylethyl)-2-methylindole을 生成하는 것이다.



Transition State



Experimental

2-Methylindole의 合成:

3ml.容三口프라스크에다 Mercury sealed stirrer와 N_2 gas 送入口 및 排出口를 장치해서 이 에다 Ether中에서 粉末化시킨 $NaNH_2$ 113.2gr과 Acetyl-o-toluidine (mp. $112^\circ C$, 針狀結晶) 177 gr. 100ml의 乾燥 Ether을 넣어서 內容物을 잘 混合시킨다.

다음 프라스크內에다 N_2 gas를 徐徐히 送入市켜서 容器中の 空氣를 完全히 排除시킨다음 N_2 -gas를 送入市키면서 Wood's bath中에다 프라스크를 넣고 加熱反應시킨다. 反應溫度가 $180 \sim 185^\circ C$ 에 이르면 甚하게 NH_3 gas가 發生되나니 계속해서 加熱하여 $240 \sim 260^\circ C$ 에서 NH_3 gas가 나오지 않을때까지 約 45分間 反應시킨다음 熱時에 프라스크를 金屬浴에서 끄내어 冷却시켜 나중예 Ice-bath에다 넣고 冷却시킨다.

이에다 100ml의 Ethylalcohol을 加해서 混合시킨다음 $50^\circ C$ 로 加溫된 蒸溜水 500ml中에다 注加, 攪拌하여 未反應의 $NaNH_2$ 와 2-Methylindole의 Na-鹽을 分解시켜 反應物을 1000ml의 Ether로 4회에 걸쳐 抽出시킨다. 抽出液을 減壓蒸溜에 依해서 內容物이 物 250ml程度로 될때 까지 濃縮시키고 이것을 500ml Claisen flask에다 넣고 減壓蒸溜시켜 $92 \sim 97^\circ C/0.08 \sim 1$ mm Hg의 溜出物을 받는다.

溜出物은 受器에서 白色結晶으로서 固化되며 이結晶을 150ml의 95% Ethylalcohol과 60ml의 H_2O 에다 넣고 加溫溶解시킨다음 冷却시키면 白色板狀結晶이 나온다. 이것을 三濾, 取乾燥한다

收量 142gr. 54 C에서 melting하기 시작한다. 여기서 얻은 crude product을 $\text{CH}_3\text{OH}-\text{H}_2\text{O}$ (250:70)에다 加溫溶解시킨다음 Ice-chest에다 넣고 1夜 동안 放置冷却시킨다. 여기서 나온 結晶을 濾取, 乾燥시킨다.

收量 136gr. mp. 56.5~57°C의 鱗片狀結晶, 暗紅色的 母液에서 1.7gr의 生成物을 얻어 兩者를 合해서 2回 上記精製法에 依해서 精製함.

收量 137. gr(收率 88%) mg. 56.5~57°C白色鱗結晶.

3-(2-Nitro-1-phenylethyl)-2-methylindole의 合成:

13.1gr (0.1 mole)의 2-Methylindole에다 14.9 gr (0.1mole)의 β -Nitrostyrene을 erlenmyer flask에다 넣고 混合시키면 直時로 赤-橙色으로 되고 約 15分後에는 赤色油狀으로 變한다. 이 反應物을 40~45°C에서 約30分間 加溫한다음 室溫에서 約 2時間 放置해둔다. 그리하면 內容物은 물엿과 같은 狀態로되며 이것을 200ml의 CH_3OH 에다 溶解시키고 이에다 70°C로 加溫한 蒸溜水 150 ml을 加해서 저으면 直時로 褐色의 濁濁된 液이로 變한다.

이것을 加溫해서 完全히 透明한 液體로 溶解시킨다음 Ice-chest에다 3時間 넣어두면 약간 紅色을 띤 結晶이 나오며 이것을 濾取, 乾燥한다. 收量 25.5gr. mp. 97-8.5)

濾液을 減壓蒸溜시켜 Ether로 抽出한다 이것을 濃縮시켜 少量의 CH_3OH 을 넣고 Ice-chest 中에서 1夜 放置해두었으나 아무런 結晶體를 얻지못하였으므로 廢棄함.

上記 結晶體를 240ml의 CH_3OH 에다 溶解시키고 이에다 85ml의 蒸溜水를 加하고 5gr의 活性炭을 넣어서 10分間 加溫處理, 脫色시킨後 濾過, 濾液을 濃縮시켜 Ice-chest 中에서 3時間 冷却시키면 거이 無色の 針狀結晶이 析出되며 이것을 濾取, 乾燥시킨다.

收量 201 gr. mp 104~105°C.

母液을 減壓濃縮시킨다음 Ice-box에서 2日間 放置 해두었다가 結晶을 濾取, 乾燥시킨다.

약간의 褐色을 띤 針狀結晶, mp. 104~105°C, 收量 3.7 gr 元素分析. Mp.의 差異가 1°C內가 됨으로 結晶으로 認定하여 微量元素分析法에 依해서 分析함. (本分析은 Minnesota 大學校 化學大學 分析化學科에 依賴함.)

分析結果:

C, 72.63; H, 5.63; N, 9.79.

計算值: $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$ (M. W. 280.31)

C, 72.84; H, 5.63; N, 9.99.

그리하여 計算値는 一般的으로 分析値보다 약간 높은값을 보이거나 거이 近似한 값을 보임으로 生成物은 3-(2-Nitro-1-phenylethyl)-2-methylindole로 確認됨.

(本實驗 實施에 있어서 指導해주신 Wayland E. Noland教授에게 謝意를 表한다.)

Summary

1). By means of the F.H. Allene and James Allenes method of the α -methylindole synthesis, 2-methylindole was prepared with the Acetyl-o-toluidine and NaNH_2 . yield; 88%, mp. 56.5~57°C.

2). 23.7 gr of 3-(-Nitro-1-phenylethyl) -2-methylindole was prepared with 0.1 mol. of the 2-methylindole and 0.1 mol. of the β -Nitrostyrene.

yield: 84.6%, mp. 104~105°C.

3). Analytical results.

Calcd. for $C_{17}H_{16}N_2O_2$: C, 72.84; H, 5.63; N, 9.99. Found: C, 72.62; H, 5.63; N, 9.79.

Literature cited

- 1) Fisher; Ann. 236, 116(1886).
- 2) Madelung Ber. 45, 1128 (1912).
- 3) H.A. Piggot; Chem. Abst. 24. 5770 (1930).
- 4) F. H. Allen and James Allene; Org. Synth. vol. III, 597 (1955)
- 5) Wayland E, Noland and Robert A. Houden; J. org. chem. 24, 894 (1959).

1960年 12月 20日