

인돌 誘導體의 Pseudohalogen化 및 Halogen化 反應에 관한 研究(Ⅱ)

인돌의 Azido 및 Thiocyanato 誘導體의 새로운 合成法

蔡 東 圭 · 千 文 宇 · 趙 載 天

서울대학교 藥學大學

(Received September 3, 1979)

Dong Kyu Chae, Moon Woo Chun and Jae Chun Jo

College of Pharmacy, Seoul National University, Seoul 151, Korea

Pseudohalogenation and Halogenation of Indole Derivatives(Ⅱ)

A Novel Synthetic Method of Azido and Thiocyanato Indoles

Abstract—A new method for the synthesis of azido and thiocyanatoindoles by iodine and sodium azide or sodium thiocyanate in acetonitrile at room temperature or 60°C was found. Azidoindoles (3-azido-3-methyl-2-phenylindolenine, 3-azido-2,3-diphenylindolenine, 2-azidomethyl-3-methylindole and 1-azido-1,2,3,4-tetrahydrocarbazole) and thiocyanatoindoles(3-thiocyanatoindole, 2-phenyl-3-thiocyanato indole, 3-methyl-2-phenyl-6-thiocyanatoindole and 2,3-diphenyl-6-thiocyanatoindole) were prepared by this method in good yields.

Indole 核에 C-含有 官能基를 直接 導入하는 反應에 比해 N, O, S-含有 官能基를 導入하는 反應은 比較的 그 例가 적다. 最近 著者들은 IN_3 , $ISCN$ 및 $(SCN)_2$ 등과 indole 誘導體와의 反應에서 azido 및 thiocyanato indole 誘導體가 收率 높게 얻어짐을 報告하였고^{1~4)} 또한 이들 유도체는 quinoxaline, quinoxaline 및 1,4-benzodiazepine 등의 다른 ring system 으로 또 indole의 側鎖에 triazole 環을 가진 化合物로 유도되는 등 有用한 合成中間體로 밝혀지고 있다. 그러나 이들 합성에 사용되는 IN_3 , $ISCN$ 및 $(SCN)_2$ 등의 시약은 그 제조나 취급이 比較的 어렵고 또한 反應條件이 無水, 低溫이라는 등의 合成上 結점을 가지고 있다.

著者들은 보다 간편하고 有用한 indole의 azido 및 thiocyanato 誘導體의 새로운 合成法을 검토, 比較적 취급이 쉬운 iodine 및 NaN_3 (혹은 $NaSCN$)에 의한 새로운 방법으로 수율 높게 indole의 azido 및 thiocyanato 유도체를 얻을수 있었다.

實 驗

3-Azidoindolenine 및 2-Azidoimethylindole 類의 合成—indole 類 0.001mol 을 acetonitrile

5ml에 녹이고 I_2 0.01mol 및 NaN_3 0.005mol을 가해 2시간 室溫에서 교반한 후 물을 가해 희석, ether로 抽出한다. 抽出液을 5% $Na_2S_2O_3$ 液 및 물로 씻은 다음 無水 $MgSO_4$ 로 건조, ether를 증류하여 남은 잔사를 column chromatography [silica gel-n-hexane : ether=4 : 1]에서 精製하여 對應하는 3-azidoindolenine 및 2-azidomethylindole類를 얻는다. 이들은 별도 合成한 標準品과의 混融(結晶의 경우) 및 IR spectrum이 一致하는 點으로부터 그 構造를 同定하였다. 그 結果 및 기지方法과의 比較는 Table I과 같다.

Table I—Preparation of 3-azidoindolenines and 2-azidomethylindoles

Compd.	Yield (%)		IR $\nu_{max}^{CHCl_3}$ cm^{-1}	NMR(CDCl ₃) δ
	$I_2 + NaN_3$ method	IN_3 method		
3-azido-3-methyl-2-phenylindolenine	93	quant.	2080	1.60(s, 3H, 3-CH ₃)
3-azido-2,3-diphenylindolenine	92	quant.	2070	
2-azidomethyl-3-methylindole	65	94	3450, 2100	7.8(b, 1H, NH) 4.37(s, 2H, 2-CH ₂) 2.28(s, 3H, 3-CH ₃)
1-azido-1,2,3,4-tetrahydrocarbazole	61	89	3430, 2070	7.75(b, 1H, NH) 4.4(bt, 1H, CH) 1.5-2.8(m, 6H, -(CH ₂) ₃ -)

3 및 6-Thiocyanatoindole類의 合成—indole類 0.001mol을 acetonitrile 5ml에 녹이고 I_2 0.01mol 및 NaSCN 0.005mol을 가해 60°C에서 30分間 교반한 후 물을 가해 ether로 抽出한다. 抽出液을 5% $Na_2S_2O_3$ 液과 물로 씻고 無水 $MgSO_4$ 로 건조한 다음 ether를 증류, 잔사를 column chromatography (silica gel-benzene)와 再結晶에 依해 精製하였다. 이들의 構造는 별도 合成한 표준品과의 混融 및 IR spectrum이 一致하는 點으로부터 同定하였고, 그 結果는 Table II와 같다.

Table II—Preparation of 3 and 6-thiocyanatoindoles

Compd.	Yield (%)		IR ν_{max}^{KCl} cm^{-1}
	$I_2 + NaSCN$ method	ISCN method	
3-thiocyanatoindole	95	a)	3330, 2140
2-phenyl-3-thiocyanatoindole	93	28	3330, 2130
3-methyl-2-phenyl-6-thiocyanatoindole	91	32	3330, 2140
2,3-diphenyl-6-thiocyanatoindole	88	58	3320, 2140

a) complex mixture

考察 및 結論

1. Indole 誘導體에 간편하고 比較의 良好한 收率로 azido 및 thiocyanato 基를 새로운 方法으

로 導入하였으며 특히 thiocyanato 誘導體의 合成은 ISCN 方法에 依한 것보다 월등 그 收率이 높았고 또한 3-thiocyanatoindole의 경우에는 ISCN 法에 依해 complex mixture를 形成했으나 $I_2 + NaSCN$ 法에 依해 거의 定量的으로 얻을수 있음은 特記할 사실이라 思料된다.

2. 현재의 단계로서는 過량의 I_2 및 NaN_3 (혹은 $NaSCN$)을 使用하는 것이 큰 결점이라 할 수 있으나 反應條件의 상세한 검토에 依해 改良이 기대되며 현재 검토중이다.

3. 이 反應의 反應機構에 對해서는 현재 검토중이며 IN_3 나 ISCN의 機構와는 다를 것으로 思料되나 確證은 아직 없다.

本 研究는 1979년도 문교부 연구조성비로 충당하였다.

文 獻

1. Y. Tamura, M. W. Chun, H. Nishida, S. Kwon, and M. Ikeda, *Chem. Pharm. Bull.*, **26**, 2866(1978).
2. Y. Tamura, M. W. Chun, K. Ohno, S. Kwon, and M. Ikeda, *Chem. Pharm. Bull.*, **26**, 2874(1978).
3. Y. Tanmura, M. W. Chun, S. Kwon, S. M. Bayomi, T. Okada. and M. Ikeda, *Chem. Pharm. Bull.*, **26**, 3515 (1978)
4. Y. Tamura, S. Kwon, M. W. Chun, and M. Ikeda, *J. Heterocyclic Chem.*, **15**, 425(1978).