Studies on the Synthesis of Nitrogen-Ring-Compounds (X).

3. Group: Synthesis of Indole-Derivatives (I).

A New Synthesis of Indole.

by

Shigehiko SUGASAWA, Isao SATODA and Jiro YANAGISAWA

[From the Pharm. Instit. of the Imperial Univ. of Tokyo.]

(Received February 7 th. 1938.)

For the synthesis of indole-derivatives there are many methods described in the literature, among which that by E. Fischer is most extensively used. For indole itself, however, none of the known methods, except that by Prof. R. Majima, is of practical use, thus making indole difficultly accessible. Majima and his coworkers succeeded in preparing indole in quantity by treating aniline and acetylene at higher temperature (Majima, Unno and Ono: B. 55, 3854, 1922). They obtained several by-products besides indole, but the isolation of the latter from the former seems to offer no special difficulty.

One of the present authors and K. Kakemi have succeeded in preparing tetrahydro-quinolene and therefore quinolene by the following sequence of reactions without any difficulty (J. Pharm. Soc. Jap. 57, 170, 1937).

If the above reactions might be available also for oxindole (I, n=1), which is readily obtainable by Stollé's elegant method (J. pr. Chem. (2), 128, 1, 1930), a new route should lead to indole, and this was really the case.

We are now extending the synthesis to various oxindoles and moreover since indolines became easily accessible by this new route, varieties of their derivatives are the objects of our forthcoming investigation, hoping to find compounds of any practical use.

(Experimental)

Oxindole (I. $n=1$): This was obtained in 85% yield when 1 part of chloroacetanilide was melted with 1.8 parts of AlCl_3 at 225° , while from the mixture of equal parts of the two substances no oxindole was formed under variety of conditions (cf. Stollé: loc. cit.).

Thioxindole (II. $n=1$): After many experiments for converting oxindole into thioxindole, the following method proved to be most suitable for the purpose.

Oxindole (4 g. 1 mol.) and P_2S_5 (1.4 g. $\frac{1}{5}$ mol.) were thoroughly mixed and the whole was heated under pure xylene (ca. 20 cc) at $100\text{--}110^\circ$ for half an hour. The resulting reddish-brown solution was filtered while hot and the residue was extracted with the same solvent. From the combined extract yellow dice separated on standing. Yield ca. 3 g or 70% of the theoretical. When purified from benzene, it separates forming yellow dice of d. p. of 145° . It dissolves slowly in caustic alkali solution, but the original substance cannot be reprecipitated therefrom by acid. The crude substance was directly submitted to reduction.

Indoline (III, $n=1$): The crude thioxindole (1 g.) was suspended in alcohol (15 cc.) and 25%- H_2SO_4 (60 cc.) and was reduced electrolytically with lead-cathode (ca. 100 cm^2), to which a current of 10 amp. was applied for 4 hours at about 30° . After removing alcohol from the cathodic solution, water was added to the residue and the whole was extracted with ether to remove non-basic substance if present. By basifying the acid solution, ca. 0.5 g. basic substance was isolated which came over at $70\text{--}75^\circ$ under 2 mm. as faint yellow viscous oil. From the melting point (133° , cf. B. 44, 2160, 1911) and the results of analysis of the benzene-sulfonic derivative, this base was proved to be indoline ($\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{O}_2\text{NS}$ requires C, 64.9, H, 5.0; Found C, 64.7, H, 5.0).

Indole (V): Hoshino's method for dehydrogenating tetrahydrocarbazoles (Bull. Chem. Soc. Jap. 11, 218-20, 1936) was successfully applied for the present case.

Indoline (0.5 g.), cinnamic acid (0.65 g.) and Pd-black (0.05 g.) were melted together at $120\text{--}125^\circ$ for 5 minutes, when reddish melt was obtained. This was extracted with

ether. The ethereal solution was washed with dilute soda-solution and then with dilute HCl, dried and evaporated. The residue solidified to a dirty greenish mass of characteristic odour and melted at 52° alone or admixed with an authentic sample of indole and gave both pine-shaving and Ehrlich's tests. For further identification the corresponding triphenylmethyl-derivative was prepared according to Funakubo (B. 69, 2129, 1936), the melting point of which stood at 211° and was not changed, when admixed with an authentic specimen. ($C_{27}H_{21}N$ requires C, 90.25, H, 5.85; Found C, 90.6, H, 5.6).

Berichtigung.

Jahrg. 58, (1938), Heft 1, S. 16, Z. 4 v. o. liess „Acetylcinobufagin“ statt „Cinobufagin“.

含窒素異性環状化合物の合成研究 (X)
第三類 インドール列化合物の合成研究 (I)
インドールの一新合成法に就て

菅 澤 重 彦
 里 田 勳
 柳 澤 二 郎

(昭和13年2月9日受理)

S. Sugasawa: Synthese der N-haltigen Hetero-Ringe (X)

III. Gruppe: Synthese in den Indol-Derivaten (I)

S. Sugasawa, I. Satoda u. J. Yanagisawa: Neue Synthese von Indol.

Indol-誘導體の中には動植物界に産出するものに興味あるもの多し. 而して一般 Indol 誘導體の合成法としては E. Fischer 氏法を始めとして諸種の方法記載さる. されど Indol 自身の合成法はその種類比較的少く此等の中簡單なる原料を用ひて多量を得るに適するものは眞島教授等の方法なるべし. 即ち本法は Anilin と Acetylen よりするものにして同時に Indol 以外の化合物を傍生するも之等より Indol を分離する事は困難に非るが如し. [R. Majima, T. Unno u. K. Ono: Ber. 55, 3854 (1922)].

著者等の一人は曩に掛見と次式に示す如き徑路に依りて比較的簡單に途中何等激しき操作を用ひずして Chinolin を合成する事を得たり [藥學雜誌: 57, 745-47 (昭和十二年)]

而して最後の Dehydrierung は既に赤堀氏 [Bull. Chem. Soc. Jap. 4, 198 (1928)] に依て完成されし所なりとす.

従て上記反應を Oxindol-類に應用すれば簡單に種々なる Indolin-誘導體を得べく更に之れを脱水素化する事を得ば Indol-誘導體に到達する事難からざる可し. 而して原料なる Oxindol-

類は Stollé 氏法に依り Anilin 及び其の誘導體より極めて容易に製し得るものなり。

依て余等は本工程に依り先づ Indol の合成を試みたるに實驗之部記載の如く極めて圓滑に Indolin 更に Indol を合成する事を得たり。而して Indolin は既知の Benzolsulfonsäuer 誘導體とし又 Indol は Funakubo 氏 [Ber. 69, 2129 (1936)] に従ひ之れを N-Triphenyl-methyl-誘導體とし之れを別に Indol より製したる同誘導體と混融してその全く同一物なる事を確め得たり。

而して Indolin より Indol に到る脱水素反應の爲めには余等の經驗したる限りに於ては水溶液中 Maleinsäure 及び觸媒を用ふる前出赤堀氏法より最近星野氏が Tetrahydrocarbazol- 類の脱水素化に使用したる Pd- 黒と桂皮酸を用ふる法 [Bull. Chem. Soc. Jap. 11, 218-20 (1936)] の方途に良好なる結果を與へたり。

本 Indol 合成法を式示すれば下の如く余等は茲に Indol の合成法に記載するに足る一新法を加へ得たものと信じ目下本法の應用範圍を検討の爲め種々なる誘導體の合成を得ひつつあり。

尙本法に依りては從來比較的記載に乏しき Indolin 類を製し得るを以て夫れ等より到達し得る種々なる化合物の合成をも行ひつつあり。

實 驗 之 部

Oxindol: (I) Stollé [J. pr. Chem. (2) 128, 1 (1930)] に依れば Chloracetanilid を同量の AlCl_3 と混じり 225° 附近に加熱して 85% 程度の得量を以て Oxindol を得たる記載あるも余等の場合に於ては充分注意して乾燥したる Anilid と昇華精製したる AlCl_3 を用ひて同氏法通り反應せしめたるも Oxindol を得ず。尙反應温度及び時間を種々變化せしめたるも其目的を達し得ざりしも最後に AlCl_3 の過剰を用ひ原料 Anilid をその 1.8 倍量の AlCl_3 と Stollé 氏法の如く加熱して 85% の得量を以て Oxindol を製し得たり。

Thioxindol: (II) 上に得たる Oxindol より Thioxindol を得る目的を以て溶劑の種類 P_2S_5 及び K_2S の量を種々變化せしめ加熱温度及び時間に就ても種々なる實驗を行ひし結果此の場合は K_2S を用ひず次の如き條件下に於て相當の成績を以て Thioxindol を製し得たり。

Oxindol 4g (1 Mol) と P_2S_5 1.4g (1/5 Mol) とを密に混じ之れに無水 Xylol 約 20 cc を加へ全體を攪拌しつつ 100-110°C に約 30 分間加熱す。反應液は始め黄色となり後漸次赤褐色に變ず。熱時濾過し褐色殘渣は再三無水 Xylol に依り抽出し液を放冷する時は美麗なる黄色骸子狀結晶を析出す。母液を濃縮して尙少量同一物質を得。得量約 3g, 理論數の約 70% に當る。Benzol より再結晶する時 Zp. 145° の結晶として得られ。本品は苛性ソーダ溶液に徐々に溶解す。アルカリ性溶液を酸性となす時は再び析出するも不純にしてアルカリ性溶液中にて變化を受くるが如し。本品は分析を行はず直ちに之れを還元に附したり。

Indolin (2,3-Dihydro-indol): (III) 上に得たる Thioxindol 1g を酒精 15 cc に溶解し 25%- H_2SO_4

50 cc を加へて陰極液となし präparieren したる鉛陰極を用ひ陽極液として 20%-H₂SO₄ 陽極として鉛を用ひ 10 Amp. (陰極面積約 100 cm²) 30° にて電解還元を行ふ。4 時間後電流を絶ち減壓下に酒精を溜去し残渣に水を加へてエーテルにて非鹽基性物質を抽出し後液を苛性ソーダアルカリ性となし遊離する鹽基をエーテルに取り液を乾燥、溶劑を溜去して残渣を減壓蒸溜に附するに Kp₂ 70-75° の溜分約 0.5 g を得たり。少量にして再溜精製困難なるを以てその一部を常法に依り Benzolsulfochlorid と作用せしめたるに文獻記載〔Ber. 44, 2160 (1911)〕と同一の Fp. 133° を示す Benzolsulfo-indolin を得たり。

分析 物質 2.774 mg CO₂ 6.580 mg, H₂O 1.245 mg C₁₄H₁₃NSO₂ として理論數 C% 64.9, H% 5.0; 實驗數 C% 64.7; H% 5.0.

Indol: (IV) 上に得たる Indolin の脱水素法として先づ赤堀氏に従ひ Maleinsäure 水溶液中 Pd- 黒と煮沸する法を試みたるも良好なる結果を得ず。依て星野氏が Tetrahydrocarbazol に用ひたる法 (loc. cit) を應用したるに目的物 Indol を得たり。

即ち Indolin 0.5 g を桂皮酸 0.65 g, Pd- 黒 0.05g とよく混合し攪拌しつつ 5 分間 120-125° に加熱する時熔融物は赤色となり冷後固結して汚綠色となる之をエーテルにて抽出し 5% Na₂CO₃ 液にて洗ひ次に稀鹽酸にて振る時エーテル液は微黃色となる。芒硝にて乾燥後溶媒を溜去する時は特異の臭氣を有する汚綠色の残渣を得。其の儘にて Fp. 52°, Merck 社製 Indol (Fp. 52°C) と混有するも Fp 降下せず。尙松材反應竝に Ehrlich 氏反應共に陽性にして尙念の爲め Funakubo 氏 (loc. cit) に従ひ Triphenylmethyl- 誘導體を製したるに Fp. 211° にして別に Indol より製したるものと混融するも Fp. の降下を見ず。

Triphenylmethyl- 誘導體の分析 物質 1.323 mg CO₂ 4.397 mg H₂O 0.645 mg; C₂₇H₂₁N として理論數 C% 90.25, H% 5.85; 實驗數 C% 90.6, H% 5.6)

(昭和 13 年 1 月 東京帝國大學醫學部藥學科藥品製造學教室)

アンモニウムアマルガムの利用研究 (第二報) Benzaldehyd に對するアンモニウムアマルガムの作用

高 木 誠 司

上 田 武 雄

(東京帝國大學藥學科高木研究室)

(昭和 13 年 2 月 7 日受理)

緒 言

著者等は第一報¹⁾に於てアンモニウムアマルガムの反應利用法に就て發表し又アンモニウムアマルガムの性能に對して理論的の根據を與へた。著者等は之が反應利用の第一歩として