N-Phenethyl-2-thiophenecarboxamide 2-thiophenecarboxylic acid 5 g., SOCl_2 5 g., 無水ベンゼン 50 ml. の混液を水浴上 0.5 hr. 加温, 後溶媒等を減圧下留去, 得られた飴状酸クロリドをふたたび無水ベンゼンに溶かし, これを phenethylamine 5 g. のベンゼン液, 5% NaOH の混液を激しく攪拌下滴下, 後ベンゼン液を分取, 希酸, 水で洗浄後乾燥, 溶媒を留去すれば白色結晶 8.5 g. を得. これを iso-PrOH より再結晶し m.p. 111~112° の白色柱状晶を得. $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{ONS}$ Anal. Calcd.: C, 67.53; H, 5.63; N, 6.06. Found: C, 67.69; H, 5.75; N, 6.42.

1-(2-Thienyl)-3,4-dihydroisoquinoline 前記酸アミド 2 g., POCl_3 2.5 g., および無水トルエン 100 ml. の混液を油浴中 1.5~2 hr. 加熱. 後溶媒等を減圧下留去し, 残渣を 10% HCl に溶かし, 氾過後 NH_4OH 塩基性とし, 析出する油を Et_2O 抽出, 水洗乾燥後 Et_2O を留去すれば褐色油状物 0.45 g. を得. これを蒸留すれば b.p. 179° の黄色液体を得. $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{NS}$ Anal. Calcd.: C, 73.24; H, 5.16; N, 6.58. Found: C, 73.21; H, 5.26; N, 6.36. UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ $m\mu$ (log ϵ): 224 (3.89), 260 (3.98), 287 (3.72). picrate は EtOH より再結晶し m.p. 150~151° の黄色柱状晶を得. $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{NS} \cdot \text{C}_6\text{H}_3\text{O}_7\text{N}_3$ Anal. Calcd.: C, 51.58; H, 3.17; N, 12.67. Found: C, 51.86; H, 3.17; N, 12.70.

終りに臨み元素分析および IR 測定に労をとられた東北大学薬学科分析センター 宮地春江嬢, 菅原悦子嬢ならびに大泉祥子嬢に感謝する.

東北大学医学部薬学科

〔薬 学 雜 誌〕
YAKUGAKU ZASSHI
83 (11) 1052 ~ 1055

UDC 547.759.1.07

192. 亀谷哲治, 福本圭一郎, 増子和子: クラリンおよび関連化合物の合成研究 (第7報^{*1})
インドール誘導体の生成反応 (複素環式化合物の合成研究 第91報^{*2})

Tetsuji Kametani, Keiichiro Fukumoto, and Kazuko Masuko: Synthesis of Cularine and Related Compounds. VII. The Formation of Indole Derivatives.
(Studies on the Syntheses of Heterocyclic Compounds. XCI.)

(Pharmaceutical Institute, School of Medicine, Tohoku University^{*3})

In order to synthesize 10-amino-2,3,6-trimethoxy-10,11-dihydrodibenzo[*b, f*]oxepine, the phenylhydrazone (V) of the ketone compound (II) was submitted to catalytic reduction in the presence of palladium-carbon catalyst and an indole derivative (VI) was obtained unexpectedly. To clarify this mechanism, desoxybenzoin phenylhydrazone (VIII) was submitted to the same reduction and an indole derivative (IX) was also obtained. IX is also obtained from VIII by Fischer's indole synthesis, as there was no depression of the melting point on their admixture. The reason why the indole derivative (VI) is not obtained from V by the usual method of Fischer's indole synthesis seems to be due to the lability of the phenylhydrazone (V), which is easily oxidized and resinifies, and the derivative is formed only in a reductive medium.

(Received April 30, 1963)

亀谷および福本¹⁾ はすでに cularine (I) の全合成の際, 2,3,6-trimethoxydibenzo[*b, f*]oxepin-10(11*H*)-one (II) より相当する一級アミノ体である 10-amino-2,3,6-trimethoxy-10,11-dihydrodibenzo[*b, f*]oxepine (III) を製し, 本物質の Schlittler-Müller 反応で一挙に isoquinoline 誘導体 (IV) を得ようとし, 10-amino 体 (III) の合成を試みた. すなわち, Leuckart 反応により 10-amino 体 (III) を overall 35% の収率で得,^{*1} さらに oxime 化により3種の化合物を得たが, monooxime の還元反応は好結果を得ることができなかった.^{*2} そこで

^{*1} Part VI: J. Chem. Soc., 1963, 4289.

^{*2} 第90報: 本誌, 83, 1048 (1963).

^{*3} Kita-4-bancho, Sendai.

1) T. Kametani, K. Fukumoto: Chem. & Ind., 1963, 291.

2) T. Kametani, K. Fukumoto: Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), 11, 1322 (1963).

ketone (II) の phenylhydrazone (V) をパラジウム炭の存在下接触還元により amine (III) を合成しようと試みたところ、予期に反して一部 indole 誘導体の生成することを認め、さらに本反応を benzoin についても検討したのでここに報告する。

まず ketone (II) を phenylhydrazine と酢酸の存在下加熱することにより phenylhydrazone (V) が比較的容易に得られた。本物質は比較的不安定で放置すると着色が著しい。そこで精製後直ちにこれをパラジウム炭の存在下メタノール中で接触還元したところ水素約 1 モルの吸収が認められ、m.p. 138~145° の精製し難い黒褐色粉末が得られた。つぎに水蒸気で加熱しつつ phenylhydrazone を還元し付したところ、同様に水素約 1 モルを吸収し、実験の部記載の方法で処理し極めて少量の塩基性物質を除去後、得られた無晶系物質をアルミナクロマトグラフィーに付し、m.p. 121~122° (160° 以上に加熱すると白色結晶が析出し、m.p. 224~225° を示す) の無色針状結晶を得た。本物質の IR スペクトルでは 3333 cm⁻¹ に ν_{NH} の吸収が見られ、元素分析値は予期した amino 体 (III) に一致しない。一般に Fischer の indole 合成では phenylhydrazone を塩酸酸性で熱処理しても得られるので、著者の場合には水素気流中不安定な phenylhydrazone の樹脂化が防がれつつ indole (VI) が生成し、かつ一部還元が進行して aniline が分離するかあるいは樹脂化体が水素を吸収したものと考えられる。なお本物質の UV スペクトルは後述する indole (X) とほぼ一致する (Fig. 1)。なおベンゼンより再結晶した場合

Fig. 1.

合は初め m.p. 121~122° を示すが、さらに加熱すると 160° 以上で結晶が再び析出し、220° 以上で再び熔融することと元素分析の結果より結晶ベンゼンを有するものと考えられ、本低融点物質 (VIa) を 190~200° の油浴中 10 分間熔融し、エタノールより再結晶すると m.p. 223~224° の無色針状晶 (VIb) が得られる。なお本高融点物質 (VIb) は低融点物質 (VIa) と IR スペクトルはほとんど完全に一致し、かつ VIb の元素分析も VIa より 1/2 分子の結晶ベンゼンを除いた計算値と一致するので、低融点体 (VIa) は結晶ベンゼンを含有していたことは明らかである。このように元素分析値、分子量測定、UV スペクトル、および IR スペクトルに ν_{NH} の吸収が見られることより反応中 indole 誘導体が生成したものと考えられる。

つぎに接触還元中加熱しない場合ベンゼン-ヘキサンより再結晶すると m.p. 138~162° の茶褐色粉末が得られ、さらに再結晶母液に多量のヘキサンを加え長時間放置したところ収量はきわめて悪いが、m.p. 222~224° の薄茶色針状結晶を得た。これを熱時接触還元して得た m.p. 222~224° の前記結晶 VIb と混融しても融点降下を認め

ない．そこで接触還元と同条件下で水素気流を導入せず水浴上 8 時間おだやかに還流し，同様に後処理し得られた茶褐色粉末をヘキサンで熱時抽出すると 130° で軟化し 150° で分解する黄色粉末を得た．ヘキサンに不溶のものをエーテルで抽出すると m.p. 210° (decomp.) (160° で軟化) の茶褐色粉末が得られたが精製困難のため本物質の確認は不成功に終わった．この事実は恐らく phenylhydrazone が極めて不安定で水素気流が存在しないために樹脂化するか別の反応が起こったものと考えられるが，この間の事情は不明である．さらに Fischer の indole 合成によりアルコール性塩酸で処理した場合，あるいは後述する Pfülf³⁾ の方法によりそれぞれ indole 誘導体 (VI) の合成を試みたが，いずれの場合も不成功に終わり，本反応は phenylhydrazone の不安定なため (恐らく酸化され易いものと考えられる) 還元的 medium でのみ進行すると考えられる．

上記実験で一応中性物質が得られているので indole 体 (VI) の生成はほぼ確実であるが，万一 indoline 体 (VII) であるかも知れないので，この間の事情を明らかにするため benzoin より benzoin phenylhydrazone (VIII)⁴⁾ を製し，V より VI を製した場合と同様の条件下接触還元し，成績体をヘキサンより再結晶し，m.p. $124.5\sim 125^{\circ}$ の針状結晶を得．本物質の IR スペクトルには ν_{NH} の吸収が 3367 cm^{-1} に認められ，UV スペクトルの結果も VI の場合とほぼ同様の結果が得られた．なお Pfülf³⁾ は VIII を塩化亜鉛で処理して，indole 誘導体 (IX) を得ているが，本物質は黄色油状物として記載しているのみで詳細な性状については全く記載していない．そこで本法の追試を試み，得られた油状物を真空蒸留に付し，ヘキサンより再結晶し，m.p. $124.5\sim 125^{\circ}$ の物質 (IX) を得，これを前記結晶と混融した結果，融点の降下は認められなかった．

以上の結果により接触還元の下で得られた成績体は indole 体 (IX) であって indoline 体 (X) ではないことが明らかとなった．なお成績体は塩酸に不溶であり，ヨードメチルで処理しても反応せず，また picrate も形成しないことはこの成績体が indole 体 (IX) であることを裏付けている．この際接触還元中水素約 1 モルを吸収したのは恐らく一部 amine 体またはその還元中間体が生成したか，あるいは phenylhydrazone が不安定なため^{*4} 生成した一部樹脂化体が水素を吸収したものとも考えられ，吸収された水素は indoline 体の生成には関与しないものと考えられる．この場合にも VI 生成の場合と同様に還元的 medium 中で行なわれたので原料の酸化が防止され，比較的好収率 (71.8%) で IX が得られた．事実 Pfülf 法では indole 体 (IX) の収率は 23.5% で著者等の方法に比してあまり良好ではなく，樹脂状不純物が多く，後者は結晶として確認し得ないので indole 体以外の生成物については不明である．

*4 物質 (VIII) は不安定で吸湿性かつ放置により赤黒色に変化する．

3) von A. Pfülf : Ann., 239, 223 (1887).

4) E. Fischer : Ibid., 236, 135 (1886).

さらに念のため V を前記 Pfülf³⁾ の方法に準じて塩化亜鉛による Fischer indole 合成を試みたが, 樹脂状物多く目的とする VI は得られなかった. 恐らくこれは塩化亜鉛と高温で加熱するため脱メチル化などの副反応のため樹脂状物が生成するためかあるいは phenylhydrazone そのものの不安定性に起因するものと考えられる. したがって本反応による indole 生成反応は水素気流中還元条件下においてのみ起こるものと考えられる.

実 験 の 部

2,3,6-Trimethoxydibenzo[*b, f*]oxepin-10(11*H*)-one phenylhydrazone (V) ketone (II) 3 g., phenylhydrazine 1.2 g., EtOH 40 ml., AcOH 20 滴を混合し, 水浴上 10 min. 還流, 放冷後多量の水を加えて析出する沈殿を濾取し赤褐色粉末 3.2 g. を得. これを aq. EtOH より再結晶し m.p. 112~114°(decomp.) の赤褐色粉末を得. $C_{23}H_{22}O_4N_2$ Anal. Calcd.: C, 70.40; H, 5.99; N, 7.16. Found: C, 70.75; H, 5.68; N, 7.18.

2,3,6-Trimethoxydibenzo[2,3:6,7]oxepino[4,5-*b*]indole (VI) 1) $PdCl_2$ 0.4 g., conc. HCl 8 ml. 活性炭 1.6 g., EtOH 20 ml. の懸濁液を還元して製した HCl 酸性の触媒懸濁液に phenylhydrazone (V) 3.5 g. の EtOH (150 ml.) 溶液を加え接触還元し付す. H_2 吸収の進むにつれて退色. H_2 210 ml. を吸収後 H_2 の吸収は止む. そこで常法処理し, 溶媒を留去, 残留物に 10% HCl および多量の H_2O を加え, 析出する沈殿を吸出し, 茶褐色粉末 3.3 g. を得. これを EtOH に溶解し, 10% NaOH でアルカリ性とし $CHCl_3$ 抽出し, m.p. 138~145° の粉末を得. これをベンゼン-ヘキサンより再結晶し m.p. 138~162° の茶褐色粉末を得. 再結晶母液に多量のヘキサンを加え長時間放置し極めて微量の針状品 (m.p. 222~224°) を得. 本物質は後述する結晶 (VIb) と混融しても融点降下を示さない. なお結晶を識別した HCl 酸性母液をアルカリ性とし Et_2O 抽出し, 油状塩基性物質を得たが微量のため蒸留し得ず未確認. diazo 反応陽性.

2) 前記物質 (V) 3 g. を前記同様の条件下水蒸気で加熱しつつ接触還元し, 常法処理しベンゼン溶媒で Al_2O_3 クロマトグラフィーに付し第三流分の黄色部分より得られた淡黄色結晶をベンゼンより再結晶し, m.p. 124.5~125.5° の無色結晶 0.8 g. を得. $C_{26}H_{22}O_4N \cdot \frac{1}{2}C_6H_6$ Anal. Calcd.: C, 75.7; H, 5.34; N, 3.4. Found: C, 75.74; H, 5.36; N, 3.36.

つぎに上記物質 (VIa) を 190~200° に加熱した油溶中 10 min. 溶融後, EtOH より再結晶し無色針状品 0.5 g. を得. $C_{23}H_{19}O_4N$ Anal. Calcd.: C, 73.98; H, 5.13; N, 3.75. Found: C, 73.83; H, 5.37; N, 3.77. UV λ_{max}^{EtOH} m μ (log ϵ): 258 (4.64), 303 (4.18).

3) 前記物質 (V) 0.75 g., $PdCl_2$ 0.1 g., conc. HCl 4 ml., 活性炭 0.4 g., EtOH 3 ml. の混合物を 8 hr. 水浴上おだやかに還流後, 前記同様処理し, 赤褐色無晶系粉末 0.6 g. を得. これをヘキサンで熱時抽出後, 蒸発し黄色無晶系粉末 m.p. 151°(decomp.) (71° で軟化) を得たが精製困難のため構造未確認であるが, 原料とは異なる.

Desoxybenzoin phenylhydrazone (VIII) desoxybenzoin 17 g., EtOH 140 ml., phenylhydrazine 10 g., AcOH 1 ml. を混合し 10 min. 水浴上還流, EtOH より再結晶し m.p. 115~115.5° の淡黄色針状品 6.5 g. を得. 文献⁴⁾ と一致.

2,3-Diphenylindole (IX) 1) desoxybenzoin phenylhydrazone (VIII) 4 g. を $PdCl_2$ 0.1 g., conc. HCl 3.5 ml., 活性炭 0.4 g., EtOH 100 ml. を用い, 前記と同様の条件下で接触還元し付し, H_2 160 ml. の吸収を認めた. さらに水蒸気により加熱還元を続行すると液は次第に螢光をおび紫色に変化, 反応後 Pd-C を濾去し螢光を有する無色澄明液より EtOH 留去, 残留物に水を加え HCl 酸性でベンゼン抽出, 溶媒留去し集針状品 2.7 g. (71.8%) を得. ヘキサンより再結晶し, m.p. 125~125.5° の黄褐色針状品を得. $C_{20}H_{15}N$ Anal. Calcd.: C, 89.18; H, 6.32; N, 5.16. Found: C, 88.84; H, 5.09; N, 5.12. UV λ_{max}^{EtOH} m μ (log ϵ): 240 (4.36), 310 (4.25).

2) desoxybenzoin phenylhydrazone (VIII) 2 g., $ZnCl_2$ 4.8 g., を 170~180° の油溶中 5 min. 溶融すると赤褐色油状物が生成, これを dil. HCl で水浴上加熱し過剰の $ZnCl_2$ を分解, つぎに水蒸気蒸留に付した後, 残留懸濁する淡赤褐色油状物を Et_2O 抽出, 水洗後 Na_2SO_4 乾燥, Et_2O を留去し赤褐色油状物を高度真空蒸留に付し, b.p._{0.65-0.95} 184~208° の黄色油状物 0.6 g. (23.5%) を得. ヘキサンより再結晶し m.p. 124.5~125.5° の微黄色粒状品を得. 本物質を Pd-C 触媒で接触還元し付したが, H_2 の吸収は認められなかった.

終りにのぞみ元素分析を施行された東北大学薬学科 宮地春江嬢, 菅原悦子嬢ならびに IR スペクトルの測定をして頂いた大泉祥子嬢に深謝する.