2-インドリンチオンの化学

日 野 亨*・中 川 昌 子*

The Chemistry of 2-Indolinethiones

Tohru HINO* and Masako NAKAGAWA*

I. 緒 論

インドール (1) はインジゴ、トリプトファンの骨核として知られ、またインドールアルカロイドの母核として存在している著名な複素環である。

(1)

インドールの化学は古くから研究され、1950 年頃までの成果は Julian ら¹⁾によりまとめられ、その後の発展については Stevens²⁾、小林³⁾によりのべられている。最近になって Sundberg⁴⁾は Julian の総説以後のインドール化学を主体にしたすぐれた成書をあらわしている。これによると 20 年間の発展のめざましさがよくわかれる。

著者らは数年前よりインドールの反応性に興味をもって研究を続けている。ここでは今までまとまった研究のない 2-インドリンチオンの化学について、著者らの得た結果を中心にのべる。

II. 2-インドリンチオンの合成

1. 2-インドリンチオンの合成

(2)

(3)

オキシンドール (2) がインドール誘導体の合成中間体としてその合成法、反応性がよく研究されているのに比べると、その S-アナログである 2-インドリンチオン (3) の合成例は少ない。Oddo ら⁵⁾は 1932 年にインドールの Grignard 試薬とイオウとの反応により (4) の合成を報告している。Wuyts ら⁶⁾は Fischer インドール合

(4)

(5)

(6)

(7)

成により (5), (6) を得ている。菅沢ら⁷⁾はオキシンドールと P_2S_5 との反応により (4) の合成を報告している。また Brunner⁸⁾ および Ficken ら⁹⁾は 3,3-ジメチルオキシンドールと P_2S_5 の反応で (7) が得られると報告している。しかし Wieland ら¹⁰⁾は 3-メチルオキシンドールと P_2S_5 との反応では対応するインドリンチオン (8) が得られず生成物はトリサルファイド (9) であるとし、(8) の合成法としてスカトールと S_2Cl_2 との反応で得ら

(8)

(9)

(10)

れるジスルフィド (10) の Zn-AcOH による還元の方法を確立した。3-位にフェニル、酢酸基がついた場合やトリプトファン¹¹⁾についても、同様な反応で対応するチオンを得ている。

また Plieninger ら¹²⁾は 3-ベンジルオキシンドールと P_2S_5 との反応を行なっているが、対応するチオンを精製できず直ちに Raney-Ni で還元して 3-ベンジルインドールを得ている。このように 2-インドリンチオンの一般合成法になり得るオキシンドールと P_2S_5 との反応に問題があるので、まずメチル置換のオキシンドールと

* 千葉大学薬学部 薬品合成 化学教室 ()

* Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chiba University ()

P_2S_5 の反応を検討し、次いで Wieland らのインドリルジスルフィド経由の 2-インドリンチオンの合成法を検討した。

2. オキシンドールと P_2S_5 との反応¹³⁾ トリメチルオキシンドール (11) はキシレン中 0.4 モル当量の P_2S_5 と加熱すると 80% の収量で (12) が得られ、(12) は過剰の P_2S_5 とキシレン中加熱しても変化しない。

a : R=H
b : R=CH₃

これに対して 3-位に置換基のないオキシンドール (13a) をベンゼン中 0.2 モル当量の P_2S_5 と反応させると、対応するチオン (14a) が 56% の収率で得られるが (15a), (16a) を副生する。(15a), (16a) は (14a) を P_2S_5 とキシレン中加熱しても得られるので (14a) から生じたものと思われる。オキシンドール (13b) を 0.2 モル当量の P_2S_5 とキシレン中 100°C で反応させると、(14b) が最高収率 67% で得られ副生物として (15b), (16b) の他に (17b) が単離された。(17b) はビオキシンドール (18)¹⁴⁾ と P_2S_5 との反応により得られたものおよび (14b) を MeOH 中で I_2 処理して得られたものと同一である。(17b) がメソ、ラセミのいずれであるかは明らかでない。(14b) は P_2S_5 なしでトルエン中加熱しても

安定であるが、 P_2S_5 を加えて加熱すると (15b), (16b), (17b) を生成する。(17b) はこれに対して P_2S_5 なしでキシレン中加熱するだけで (15b), (16b) および (14b) を生成する。このことより (14b) → (17b) → (15b) + (16b) の経路が考えられるが、(14b) と P_2S_5 との反応で得られる (15b) : (16b) の比率が (17b) を加熱して得られる (15b) : (16b) の比率と異なることから、上記以外の経路を考えねばならない。

次に 3-位に水素を 1 個有するオキシンドール (19) の P_2S_5 との反応では対応するチオン (20) の他にスカ

トル (21) が得られる。(21) 以外にも副生成物がみられる。

このように 3-位に水素のあるオキシンドールでは、 P_2S_5 との反応でチオンが得られる他にインドール誘導体が得られることがわかった。その生成の機構は明らかでないが、3 位の H の活性に起因するものと思われる。この 3 位の活性をオキシンドールの 3 位の H と比較するために、(13b), (19a), (14b), (20a) の $CDCl_3$ - CD_3COOD による H の交換を nmr で検討した。

オキシンドール (13b), (19a) は室温で 24 時間放置しても 3 位の D 交換はほとんど起こらないが、(14b) では 2 時間で 20%, 24 時間で 70% の D 化がみられ、(20a) では 2 時間で 70%, 24 時間ではほとんど完全に D-交換が起こっていることがわかり、オキシンドールに比べチオンでは 3-位の H がより活性であることがわかった。

さらに多くの 2-インドリンチオンの合成のために Wieland らのジスルフィド経由の反応を検討した。

3. インドリルジスルフィドの還元による 2-インドリンチオンの合成

i. インドールと S_2Cl_2 との反応¹⁵⁾

Wieland ら¹⁰⁾ は (22a, e) およびインドール酢酸と S_2Cl_2 との反応で対応する (23) (n=2) を得ている。(22a) では (23) (n=1, 3) のモノおよびトリサルファイドを単離している。この反応を各種のインドール誘導体に適用してみると、一般的には 3-アルキル置換体のときはエーテル中 S_2Cl_2 との反応では (23) (n=2) が

主生成物として得られる他に (23) ($n=1, 3$) が副生し、これらの分離が困難である。(22d) ではジスルフィドを純品として単離できなかった。これに対して 3-アリールのインドールでは、エーテル中 S_2Cl_2 との反応で良好な収率でジスルフィドが得られる。(表 1 参照)

N-アセチルスカトール (22k) ではエーテル中 S_2Cl_2 と室温では反応せずエーテルの沸点で (23k) ($n=2$) が低収率で得られるのみである。溶媒をエーテルから塩化メチレンに変えると室温で反応し、好収率で (23k) が得られ副生成物として 2-クロル体 (24) が得られるが、

表 1 インドリルジスルフィド

R	X	mp (°C)	yield (%)
H	H	197~199	60
Me	"	142~143	40
H	"	187~189	80
Me	MeO	169~171	70
H	Br	189~191	80
Me	"	194~196	40

モノ、トリサルファイドは単離できない。ジオキサンの沸点で (22k) と S_2Cl_2 とを反応させると、ジスルフィドは得られず (24) が低収率で得られるのみである。エーテル中 (22h) と S_2Cl_2 との反応でも対応する 2-クロル体が約 10% の収率で得られる。

エーテル中で順調に反応する (22e), (22g) の場合に塩化メチレンを用いてみると、このときはむしろモノスルフィドの副生がみられ、エーテル中での反応より複雑になる。N-アセチル化することでインドールのエナミンの活性が低下することは、スカトールのブロム化のときにもみられている¹⁵⁾。

これらの結果から 3 置換インドールと S_2Cl_2 の反応は、 S_2Cl によるインドールの親電子置換反応と考えられ [1] 式のように示される。

ii. インドリルジスルフィドの還元¹⁶⁾ Wieland らはジスルフィドの還元を $AcOH-Zn$ で行なっているが、 $EtOH$ 中 $NaBH_4$ でより簡単に還元される。還元は順調に進行するが、後述のようにチオンが空气中で酸化を受けやすいのでチオンの単離には注意を要する。(表 2 参照)

表 2 2-インドリンチオン

R ₁	R ₂	mp(°C)	R ₁	R ₂	mp(°C)
H	H	147~149	H	Ph	132~134
Me	"	109~111	Me	"	111~112
H	Me	118~119	H		156~157
Me	"	45~46	Me		126~127
H	CH ₂ Ph	144~145	H		152~154
"	<i>t</i> -Bu	117~118	Me		142~144

ジスルフィドの単離が困難なときには混合物のまま $NaBH_4$ で還元し、後にチオンと還元されないモノスルフィドを分離するのが便利である。

両者の合成法を比較すると、3 位に置換基のないチオンおよび 3,3-置換のチオンの合成にはオキシインドール経由による方法しかとれないが、3-モノ置換インドリンチオンの合成にはジスルフィド経由の方が有利であると思われる。

III. 2-インドリンチオンのチオン-チオール間平衡^{16,17)}

オキシインドール (25) にはケト-エノールの平衡が考えられるが、多くの場合ケト型で存在していることがスペクトルのデータから知られている。これに対してチオア

ミドは一般にチオール型をとりやすいことが知られているので、2-インドリンチオン (26) の場合にチオール型の存在があるかどうかに興味ある問題である。3-アルキル

表 3 3-アルキル-2-インドリンチオンの UV と nmr

UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ ($\epsilon \times 10^{-4}$)	NMR (in CDCl_3 , ppm from TMS)			
R ₁	R ₂	R ₃		3-Me	N-Me	3-H	NH
H	H	H	317(1.67), 293(1.06), 228(1.29)	—	—	4.08(s)	11.04(br)
Me	"	"	315(1.66), 295sh(1.13), 232(1.40)	—	3.62(s)	4.07(s)	—
H	Me	"	318(1.61), 293sh(1.03), 230(1.40)	1.64(d)	—	3.84(q)	10.65(br)
Me	"	"	315(1.70), 295sh(1.13), 230(1.48)	1.63(d)	3.64(s)	3.79(q)	—
"	"	Me	312(1.90), 295sh(1.30), 230(1.40)	1.43(s)	3.65(s)	—	—
H	PhCH ₂	H	321(1.38), 294(0.92), 284sh(0.65), 230(1.58)	—	—	3.78(q)	10.52(br)
"	<i>t</i> -Bu	"	328(1.70), 296(0.95), 235(1.63)	—	—	3.62(s)	10.45(br)

置換の UV は表 3 に示すとおりである。チオン型に固定している 1,3,3-トリメチルインドリンチオンと他の化合物の UV がほぼ同一であることより、これら 3-アルキル置換体は EtOH 中でチオン型に片寄っているといえる。

CDCl_3 中の nmr の結果も表 3 に示すようにチオン型に片寄っていることを示しているが、3-メチルインドリンチオンの nmr ではわずかであるが 2.3 ppm に小さく分裂したシグナルが認められ、チオール型の 3-メチルに由来するものであることが予想された。

これに対して 3-(*p*-メトキシフェニル)-インドリンチオンの UV は図 1 に示すように溶媒効果がみられ、

図 1 U.V. Spectra

95% EtOH 中ではチオン-チオールの平衡の存在が認められる。 CHCl_3 中では溶解直後では図 1 のごとく 320 μ 付近に極大を有する UV を示すが、時間の経過とともに 320 μ の極大が減少し 280 μ 付近の吸収が大になりチオール型に移行する。これは結晶がチオン型であり CHCl_3 に溶解直後はそのままチオン型であるが、平衡に達するまでに時間がかかる。これに対して 95% Et

OH 中では平衡に達する速度が速いと考えると理解できるが、結晶がチオン型である証拠は得られていない。3-フェニル体では *p*-メトキシとほぼ同様であるが、*p*-ブロム体では CHCl_3 、ベンゼン中溶解直後でも 320 μ の極大はみられずチオール型に片寄っている。

インドールの N をメチル化した 3-アリールインドリンチオンの UV は、図 2 に示すようにいずれも 320 μ 付近に極大をもちチオン型に片寄っていることを示している。また NH 体でみられたような CHCl_3 、ベンゼン

図 2 N-Me-3-Aryl-indolinethione in EtOH

での溶媒効果もみられず、N-メチル化の効果は大きい。3-位のアリール基がチオール型の安定に寄与していると考えられるが、N-Me がこの効果を妨げることについては明らかでない。

3-アリールインドリンチオンの nmr のデータを表 4 に示す。UV で得られた知見と同じように NH 体ではチオールの存在が多く、N-Me 体ではチオン型が多くなっていることがわかる。

3-フェニルオキシインドールが UV¹⁸⁾, nmr 共にオキソ体のみしか認められていないのに比べてみると、やはり

表 4

R	X	A			B			A/B
		NH	SH	NMe, OMe	NH	3-H	NMe, OMe	
H	H	8.10	3.41	—	10.01	4.89	—	2
Me	"	—	3.28	3.85 (N)	—	4.90	3.65 (N)	1/10
H	MeO	8.05	3.38	3.83 (O)	9.97	4.83	3.75 (O)	2
Me	"	—	—	3.83 (O)	—	4.87	3.66 (N) 3.77 (O)	1/5
H	Br	8.15	3.39	—	—	4.85	—	3
Me	"	—	3.25	3.89 (N)	—	4.90	3.68 (N)	1/7

チオアミドの方がチオール型が安定であることが示された。

IV. 2-インドリンチオンのマスペクトル¹⁹⁾

単純なインドール誘導体およびインドールアルカロイドのマスのデータは Djerassi の成書²⁰⁾ にまとめられており報文も多い。しかしオキシインドールのマスについては Powers²¹⁾ および Hodges ら²²⁾ の報文がある以外はほとんど報告がない。著者らはメチル置換のオキシインドールおよび対応するインドリンチオンのマスを比較した。主要なフラグメントを表 5 に示す。オキシインドール

では分子イオンピークが強くみられるほかに M-Me, M-CO, M-HCO が主要なフラグメントである。インドリンチオンでも分子イオンピークが強くみとめられ主要なフラグメントは M-1, M-S, M-SH でありオキシインドールのときにみられる M-CO に対応する M-C=S のピークは非常に弱く認められるのみであった。M-SH の H が N-CH₃ または 3-CH₃ の H に由来するものが多いことは NCD₃ のインドリンチオンのマスで M-SD のピークが大きいことおよびインドリンチオン自体では M-SH のピークがメチル置換体比べて弱いことで示される。このような O と S のマスの分解の差は Lawrence ら²³⁾ に

表 5

m/e
(relative abundance)

R ₁	R ₂	R ₃	M ⁺	M-1	M-15 (M-Me)	M-28 (M-CO)	M-29 (M-HCO)	M-30 (M-(2H+CO))	M-43 (M-(Me+CO))
Me	H	H	147(99)	146(5)	132(22)	119(28)	118(100)	117(6)	104(5)
H	"	"	133(100)	132(26)	—	105(68)	104(76)	103(12)	—
"	Me	"	147(100)	146(8)	132(28)	119(56)	118(52)	117(16)	104(16)
Me	"	"	161(100)	160(9)	146(57)	133(7)	132(25)	131(7)	118(71)
"	"	Me	175(100)	—	160(96)	—	—	—	132(41)

R ₁	R ₂	R ₃	M ⁺	M-1	M-14	M-15 (M-Me)	M-32 (M-S)	M-33 (M-SH)	M-44 (M-CS)
Me	H	H	163(100)	162(29)	149(11)	148(41)	131(30)	130(68)	119(6)
H	"	"	149(100)	148(39)	—	—	117(45)	116(12)	105(3)
"	Me	"	163(100)	162(64)	149(3)	148(15)	131(13)	130(85)	119(2)
Me	"	"	177(100)	176(64)	163 —	162(10)	145(15)	144(93)	133(2)
"	"	Me	191(95)	190(70)	177(7)	176(60)	159(18)	158(100)	147(3)

より 2-ピリドンと 2-ピリドチオンでも認められている。

V. インドリンチオンの空気酸化^{16,17)}

Wieland ら¹¹⁾ はトリプトファンの 2-チオンは固体で放置してもジスルフィドに酸化されることを報告している。上述のインドリンチオンでは結晶では比較的安定であるが EtOH 中では容易に酸化されてジスルフィドになる。3-メチルインドリンチオン (27) では EtOH 中の

酸化を UV で追跡するとチオンの極大 320 mμ がしだいに減少し 350 mμ 付近の幅広いジスルフィドの UV に変化する。室温で約 20 時間で完全にジスルフィドに変わる。また EtOH 溶液中酸素気流下でこの酸化を行なうと約 1/2 モルの酸素を 24 時間で吸収する。3-フェニルインドリンチオン (28) の酸化は UV 変化による酸化の速さ、酸素吸収の速さ共に (27) とほぼ同様であるが *p*-メトキシ体 (29) はこれに比べて速く *p*-ブロム体 (30) は (27) に比べてややおそい。これに対してインドリンチオン、3-*t*-ブチルチオンでは 24 時間ではほとんど酸素吸収はみられず酸化がきわめておそいことがわかった。酸化され易さの順序はおよそ [2] 式のようになる。これよりわかることは EtOH 中の UV 吸収でチオール型の存在がみられることと酸化されやすいことが単純に平行しているのではないということである。この空気酸化も溶媒による効果が大きく *p*-メトキシ体 (29) は ClCH₂CH₂Cl 中では酸素の吸収はみられずまた CH₂Cl₂ 中での UV 変化をみても 24 時間ではジスルフィド

への酸化は遅いことがわかる。

酸化のおそい N-メチルインドリンチオンを酸素気流中室温で 16 日間放置すると多くはなお原料を回収するが少量の赤色結晶が得られる。この構造はスペクトルデ

ータより (31) であることが確かめられた。この酸化の際にはかに (32) と思われる化合物を得ているが精製困難のために構造確認に至っていない。β-位に結合があることは (33) を EtOH 中空気酸化しても同じ生成物を与えることで予想される。酸化されにくいチオンで (31) が単離されたことは、インドリンチオンでジスルフィドに酸化されるよりも 3-位のメチレンが酸化されやすいことを示すもので興味深い。

VI. 2-インドリンチオンのアルキル化

N-メチルオキシンドール (34) および 3-置換オキシンドールでは塩基の存在下ハロゲン化アルキルと反応させると 3-位のアルキル化がおこり、NH 体では N-アルキル化がおこることが知られている¹⁾。チオアミドの場合は S-アルキル化がおこりやすいことが知られている。インドリンチオンをアセトン中炭酸カリの存在下アルキル化するといずれも S-アルキル化された 2-アルキルチオインドールを生ずる。(表 6) NH 体でもアルキル化はもっぱら S に起っている。オキシンドールでも 3-フェニルオキシンドールの場合にはヨウ化メチル炭酸カリでメチル化すると NH でなく 3-位がメチル化されること¹⁸⁾が知られているが対応するチオンではやはり S-アルキル化のみがおこっている。

表 6

35	R ₁	R ₂	R	mp (°C)
a	H	H	Me	48~49 ¹³⁾
b	"	"	Et	36~37.5 ³⁰⁾
c	Me	"	Me	oil ¹³⁾
d	"	Me	"	" ¹³⁾
e	H	"	Et	33~33.5 ³⁰⁾
f	"	H	CH ₂ CH ₂ NMe ₂	83~84 ²⁴⁾
g	Me	"	"	225~226 ²⁴⁾ (HCl塩)
h	H	"	CH ₂ CH ₂ NAc	94~95 ²⁴⁾
i	Me	"	"	88~90 ²⁴⁾
j	H	"	CH ₂ CH ₂ N-CO-C ₆ H ₅	167~169 ²⁴⁾
k	Me	"	"	162~164 ²⁴⁾
l	H	Ph	Et	89~90.5 ¹⁶⁾
m	Me	"	"	48~49 ¹⁶⁾
n	H	PhCH ₂	"	48~49 ¹⁶⁾

これらは $-\text{C}=\text{C}^{\ominus}-\text{N}^{\ominus}$ と $-\text{C}=\text{C}^{\ominus}-\text{S}^{\ominus}$ とのアンビデントアニオンのアルキル化でOとSの差がよく現われている結果といえよう。アルキル化剤が分子内で立体的に有利な位置にあるようなときにはオキシインドールでもO-アルキル化が起こることが坂井ら²⁵⁾によりインドールアルカロイドで報告されている。

(35) のアルキルチオインドールは EtOH-HCl でおだやかに加水分解すると高収率でオキシインドール (36) と

チオールが得られる。表 6 の f, g, j の場合には実際に R-SH を単離確認している²⁴⁾。(35) ではインドールが R-SH の保護基になっていると考えることができる。

2-アルキルチオインドール誘導体は毒キノコの成分であるアマニチン (37) およびファロイジン (38) の構造研究に関連して Wieland ら²⁶⁾により種々合成されている。多くの場合これら化合物は 3-置換インドール (39) と R'-S-Cl との反応により得られている。

ペプチド合成のときにN末端の保護に用いられる N-(*o*-ニトロフェニルスルフェニル) は塩酸で除去されるがこのときにトリプトファンが存在すると脱離したス

ルフェニルクロリドがトリプトファンの 2 位と反応することを Fontana ら²⁷⁾が報告している。また 2 位に置換基のある 2,3-ジメチルインドールと PhS-Cl との反応では 2-位のメチルが反応した (44) が得られている²⁸⁾。

Bycroft と Landon²⁹⁾ はインドリンチオン (45) を臭化アリルでアルキル化して得られる (46) をトルエン中加熱するとチオ Claisen 転位をおこして (47) になるこ

とを報じている。さらに 3-位がジメチルで置換されている (48) では N への転位が起こり (49) になり、プロパルギル基でも転位して (50) から (51) のアレンを与える。これらの転位が 3,3-シグマトロピー転位であることは (52) を室温で放置すると (53) との混合物になることで証明している。

同じ著者はこれの発展として (54) は加熱しても転位をおこさないがスルホニウム塩 (56) になると転位して (57) に収率よくなることを報告している。こうした

転位が麦角アルカロイド、エキスリン、イラマイシンなどのジメチルアルキル基導入の生合成のときに起こっているのではないかとこれら生合成の仮説を提出している。

3-アルキル 2-エチルチオインドール (58) は精製すると空気酸化を受けやすくスルホキサイド (59) とヒドロキシインドレニン (60) を 1:1 で生ずる³⁰⁾。この酸化について本題からはなれてくるので今回は省略する。

VII. 2-インドリンチオンとアミン類の反応³¹⁾

チオアミドは一般にアミンと反応する場合に次の 2 つ

の反応の形式がある³²⁾。インドリンチオンのときに [4] 式で反応すれば 2-アミノインドールが得られることになる。

2-アミノインドール (61) の合成法としては Pschorr ら³³⁾ は (62) (X=H) をエトキシドと処理して (63) (X=H)

を得ている。同様な方法で Grob ら³⁴⁾ は (63) (X=CO₂Et) を得ている。Rinderknecht ら³⁵⁾ はインドール-2-カルボン酸アジドの Curtius 反応で (63) (X=H) を得ている。Bailey ら³⁶⁾ は最近インドールとベンゼンスルホニルアジドとの反応で 2-スルホニルアミノインドール (65) の合成を報告している。Hester³⁷⁾ はテトラヒドロカルバ

ゾール-1-オンのオキシムの Beckmann 転位によりアゼピノ [2,3-*b*]インドール (66) の合成を報告している。この他 (67)→(69) の合成例もある³⁸⁾。

より一般的な 2-アミノインドール誘導体の合成法としてインドリンチオンとアミンの反応を検討した。

メチル置換インドリンチオン (70) とブチルアミン、ピペリジンなどのアミンとの反応を行なった (表 7 参照)。反応は一般に過剰のアミンを用い N₂ 気流中アミンの沸点で行なったがプロピル、イソプロピルアミンの

表 7 チオンとアミンの反応

(71)	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Form	mp (°C)	Yield, (%)
a	H	H	Bu	H	HBr	196~197	40.5
b	"	"	—(CH ₂) ₅ —	"	"	266~267	82.8
c	Me	"	Bu	H	HCl	187~188	77.2
d	"	"	—(CH ₂) ₅ —	free	"	73~75	65.6
e	H	Me	—(CH ₂) ₅ —	HBr	"	187~188	80
f	Me	"	—(CH ₂) ₅ —	free	"	60~60.5	25.5
g	"	H	H	CH ₂ CH ₂ OH	HCl	235~238	38.6
h	"	"	"	Pr	HBr	247~251.5	30.9
i	"	"	"	<i>i</i> -Pr	"	270	44.1

きにはブタノールの沸点で反応を行なった。反応は順調に進行するがチオン (70) の R₁, R₂ が共に Me になると 2-アミノ体の収率が低下し, 1,3,3-トリメチル体 (72) とブチルアミンの反応では対応する 2-アミノ体 (73) がわずかに得られるのみでチオンの立体障害が大きいことを示している。さらにチオン (70) の置換基を

変え, アミンを変えてみると次のような制約があることがわかった。N-メチルチオン (74) とエチレンジアミンの反応では 2-アミノ体が得られずチオアミドの S がエチレンジアミンを求核的に攻撃して S アルキル体 (75) を与える。(74) とアニリン, メチルアニリンとは反応せ

ず (74) の分解がみられるのみである。フェニルヒドラジンとの反応でも 2-アミノ体は得られず少量の赤色結晶 (76) が得られたのみであった。

3-フェニル (28) および 3-(*p*-メトキシフェニル) インドリンチオン (29) はピペリジンとその沸点でも反応せず原料回収するのみである。3-*tert*-ブチルチオンもピペリジンとの反応は進行せず原料を回収する。

さらにベンゼン核のないチオン (77) と N-メチルアニリン, ピペリジンとの反応も試みたが反応は進行しなかった。

オキシインドールでは通常このようなアミンとの反応で 2-アミノ体が得られることはないが次のように 3-位に水酸基のあるジオキシインドール (78) ではアミンと反応して 2-アミノ体 (79) が得られている報告がある³⁹⁾。

チオンとアミンとで 2-アミノインドールを合成する方法はこのように幾分制約をうけすぎた一般法とはいえないが一つの合成法にはなり得るものと思われる。チオンと関連して 2-位に種々の置換基を有するインドールとアミンとの反応とを比較してみると次のようになる³⁰⁾。

(80) はピペリジンと反応して 2-アミノ体 (81) を与えるが S-アナログ (82) はピペリジンと反応しない。(80) を N-メチル化した (83) になるとピペリジンとの反応は進行しない。(85) のイミノエーテル型に固定すると, 種々のアミンとよく反応するが S-アナログでは

反応しない。インドレニン型をとりやすいのがアミンと反応すると思われるが、Sでは(87)のように固定しても反応しないので単純には結論が得られない。2-ブロムスカトール(88)は塩基に対して安定であることが知られており⁴⁰⁾、ピペリジンとの反応は進行しない⁴¹⁾。しかしスカトールをピリジン存在下ジオキサソプロミドと反応させると(90)を経てピリジニウム塩(91)が好収

表 8

率で得られる⁴¹⁾。NBS を用いて同様な反応が小林ら⁴²⁾により報告されている。ピリジンの代りにピペリジンを用いるとこの反応はうまく進行しない⁴³⁾。

こうして比較してみると 2-インドリンチオンとアミンの反応は有用であることがわかる。

2-アミノインドールのなかで NH 基を 1 つ以上有するものは、空気酸化を受けやすく塩としてのみ精製できる(表 7 参照)。2-アミノインドール誘導体の空気酸化については省略する^{31, 41, 44)}。

VIII. 2-アミノインドールの平衡³¹⁾

Kebrle ら⁴⁵⁾は UV, IR, pK_a のデータより 2-アミノインドール(92)の遊離塩基は考えられる a, b, c の互変異性体のうちで主として(b)のインドレニン型であり、1-メチル体(93)はインドール型

で主として存在していると報告している。著者らの合成した 2-アミノインドールのうちでインドール、インドリンの平衡が考えられる(94)の平衡の位置を検討した。(94)の遊離塩基は不安定であるので、塩酸塩、臭化水素酸塩の 95% EtOH 溶液に NaOH を加えて測定した UV を遊離塩基の UV とし、また塩を塩基で遊離塩基として CDCl_3 で抽出乾燥後ただちに nmr を測定したデータを表 8 にあげる。UV でみるとインドール型に

94	R	UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH-NaOH}}$ $m\mu$ (ϵ)	nmr (in CDCl_3 , ppm from TMS)		
			NMe(A)	NMe(B)	存在比
a	Bu	235(18,000), 271(9,910), 283(8,280), 300(7,200)	3.48	3.17	A > B
b	Pr	235(18,000), 270(9,900), 283(8,000), 301(7,200)	3.47	3.16	A > B
c	i-Pr	235(18,000), 272(9,420), 283(8,500)	3.50	3.17	A > B
d	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	235(20,000), 270(11,900), 281(9,500), 299(8,000)	3.50	3.18	A < B
e	*1	225(24,900), 284(10,300), 294(9,500)	3.57	—	A
f	*2	275	—	3.13	B

固定している e, およびインドレニンに固定している f を基準にして比較すると, (94) a, b, c, d, はいずれもインドール型 (A) およびインドリン型 (B) の極大値を有しており, 両者の平衡混合物であることがわかる。nmr ではインドール型, インドリン型の N-Me の化学シフトの位置がかなり異なることがわかり, やはり a, b, c, d では両者の N-Me のシグナルがみられ, その積分比より A, B の比率をみると d 以外はインドール型が多いことが明らかになった。(94) は N-メチル-オキシインドール, インドリンチオンの N-アナログといえるもので, O, S が共にオキシ型, チオン型のみがみられるのに対して, N ではインドール型の存在がみられるということになる。これは 2-ピリドン, 2-ピリドチオン, 2-アミノピリジンでみられる関係と同じである。

なお Bailey ら³⁰⁾は (95) の 2-アミノインドールの平衡は CDCl_3 中でほぼ 1:1 であると報告している。

2-位にヘテロ原子を有するインドール類のインドール, インドレニンの平衡については, Harley-Mason ら⁴⁰⁾が 1964 に (96) は溶液中で平衡があることを nmr, UV で示し, さらに両者をそれぞれ結晶として単離している。

これに対して S-アナログの (97) では, CDCl_3 中の nmr でインドール型のみが認められる³⁰⁾。対応する 2-アミノ体 (98) の遊離塩基の CDCl_3 中の nmr では, インドレニン型に片寄っていることがわかった³¹⁾。このことより, インドレニン型の安定性は $\text{S} < \text{O} < \text{N}$ の順に増加している。これはインドレニン型の共鳴構造 (99) が $\text{X} = \text{N}$ のときに一番寄与が大きいことで説明されると思われる。

以上 2-インドリンチオンの化学を O, N と比較してのべてきた。こんごの問題の 1 つは, Bycroft らの仕事

にみられるようなインドールに S の結合した化合物の生体内での役割, 反応性であろう。すでに森原ら⁴⁷⁾はパペインの活性中心でトリプトファン基と SH 基の間に強い相互作用があることを示している。

これらの研究は著者らが放射線医学総合研究所に在職中に始めたものであり, 多くのご助言をいただいた薬学研究部長赤星三弥博士に厚く感謝する。この研究のきっかけは東大名誉教授菅沢重彦先生の有益な示唆におう所が多く深く感謝する。また熱心の実験を担当された常岡和子, 武田さちえ, 山次信幸, 鈴木利一, 山口等, 橋爪妙子, 加納信子, 三輪泰彦, 石井庸一の諸氏に厚く感謝する。

(昭和 46 年 12 月 20 日受理)

文 献

- 1) P.L. Julian, E.W. Meyer, H.C. Printy, "Heterocyclic Compounds" R.C. Eldredge 編 Vol. 3. pp. 1. John Wiley, New York (1952)
- 2) T.S. Stevens, "Chemistry of Carbon Compounds" E.H. Rodd 編 Vol. IV A. pp. 71. (1957)
- 3) 小林貞之助, 大有機化学, 小竹無二雄編, Vol. 14. pp. 342 朝倉書店 昭 34
- 4) R.J. Sundberg, "The Chemistry of Indoles" Academic Press, 1970
- 5) B. Oddo, Q. Mingoa, *Gazz. Chim. Ital.* **62** 299 (1932), [*C.A.* **26** 4603 (1932)]; B. Oddo, L. Raffa, *ibid.* **71** 242 (1941), [*C.A.* **36** 2854 (1942)]
- 6) H. Wuyts, A. Laccourt, *Bull. Sci. Acad. Roy. Belg.* **21** 736 (1935), [*C.A.* **29** 7952 (1935)]
- 7) 菅沢重彦, 黒田勲, 柳沢二郎, 薬誌 **58** 29, 139 (1938)
- 8) K. Brunner, *Monatsh.* **62** 396 (1933)
- 9) G.E. Ficken, J.D. Kendall, *J. Chem. Soc.* **1960** 1529
- 10) T. Wieland, O. Weiberg, E. Fischer, G. Horlein, *Ann.* **587** 146 (1954)
- 11) T. Wieland, O. Weiberg, W. Dilger, *Ann.* **592** 69 (1955)
- 12) H. Plieninger, G. Werst, *Angew. Chem.* **70** 272 (1958)
- 13) T. Hino, K. Tsuneoka, M. Nakagawa, S. Akaboshi, *Chem. Pharm. Bull.* **17** 550 (1969); T. Hino, K. Yamada, S. Akaboshi, *Chem & Ind.* (London) **1967** 275
- 14) T. Hino, *Chem. Pharm. Bull.* **12** 979 (1961)
- 15) T. Hino, M. Nakagawa, T. Suzuki, Y. Okuyama, 第 3 回国際複素環化学会 議, Abstract p. 452 (1971, 仙台)
- 16) 日野亨, 中川昌子, 鈴木利一, 複素環化合物討論会要旨 p. 47 (1970, 東京), 第 15 回薬学会関東支部大会要旨 p. 97 (1971, 11 月, 東京)
- 17) T. Hino, M. Nakagawa, S. Suzuki, S. Takeda, N. Kano, Y. Ishii, *Chem. Commun.* **1971** 836

- 18) T.M. Bruce, F.K. Sutcliffe, *J. Chem. Soc.* **1957** 4789, **1964** 4044
- 19) T. Hino, M. Nakagawa, K. Tsuneoka, S. Misawa, S. Akaboshi, *Chem. Pharm. Bull.* **17** 1651 (1969)
- 20) H. Budzikiewicz, C. Djerassi, D.H. Williams, "Mass Spectrometry of Organic Compounds" Holden-Day, 1967; "Structural Elucidation of Natural Products by Mass Spectrometry" Vol. 1. Alkaloids, Holden-Day 1964
- 21) J.C. Powers, *J. Org. Chem.* **33** 2044 (1968)
- 22) R. Hodges, J.S. Shannon, W.D. Tamieson, A. Taylor, *Can. J. Chem.* **46** 2189 (1968)
- 23) R. Rawlence, E.S. Waight, *J. Chem. Soc. (B)* **1968** 1
- 24) T. Hino, K. Tsuneoka, S. Akaboshi, *Chem. Pharm. Bull.* **18** 389 (1970)
- 25) S. Sakai, N. Aimi, A. Kubo, M. Kitagawa, M. Shiratori, J. Haginiwa, *Tetrahedron Letters* **1971** 2057
- 26) T. Wieland et. al., *Ann.* **713** 186, 196; **717** 215 (1968)
- 27) A. Fontana, F. Marchiori, L. Moroder, E. Scoffone, *Tetrahedron Letters* **1966** 2985; A. Fontana, F. Marchiori, R. Rocchi, P. Pajetta, *Gazz. Chim. Ital.* **96** 1301 (1966)
- 28) O. Hutzinger, P.K. Raj, *Tetrahedron Letters* **1970** 1703
- 29) B.W. Bycroft, W. Landon, *Chem. Commun.* **1970** 168, 967
- 30) T. Hino, M. Nakagawa, S. Akaboshi, *Chem. Commun.* **1967** 656; M. Nakagawa, T. Hino, *Tetrahedron* **26** 4491 (1970); M. Nakagawa, H. Yamaguchi, T. Hino, *Tetrahedron Letters* **1970** 4035; T. Hino, M. Nakagawa, *J. Am. Chem. Soc.* **91** 4598 (1969)
- 31) T. Hino, M. Nakagawa, T. Hashizume, N. Yamaji, Y. Miwa, K. Tsuneoka, S. Akaboshi, *Tetrahedron* **27** 775 (1971)
- 32) W. Walter, K.D. Bode, *Angew. Chem.* **78** 517 (1966)
- 33) R. Pschorr, G. Hoppe, *Ber.* **43** 2543 (1910)
- 34) G.A. Grob, O. Weissbach, *Helv. Chim. Acta.* **44** 1748 (1961)
- 35) H. Rinderknecht, H. Koechlin, C. Niemann, *J. Org. Chem.* **18** 971 (1953); Y. Sato, T. Tanaka, T. Nagasaki, *薬誌* **90** 618 (1970)
- 36) A.S. Bailey, M.V. Chum, J.J. Wedgewood, *Tetrahedron Letters* **1968** 5953; A.S. Bailey, W.A. Warr, G.B. Allison, C.K. Prout, *J. Chem. Soc. (C)* **1970** 956; A.S. Bailey, R. Scattergood, W.A. Warr, T.S. Cammen, C.K. Prout, I. Tickle, *Tetrahedron Letters* **1970** 2979; Idem, *J. Chem. Soc. (C)* **1971** 2479
- 37) J.B. Hester, *J. Org. Chem.* **35** 875 (1970)
- 38) E.E. Garcia, A. Arfaei, R.I. Fryer, *J. Heterocyclic Chem.* **7** 1161 (1970); cf. S.C. Bell, P.H.L. Wei, *ibid.* **6** 599 (1969)
- 39) R.F. Meyer, M. Zwiesler, *J. Org. Chem.* **33** 4274 (1968)
- 40) R.L. Hinman, C.P. Bauman, *J. Org. Chem.* **29** 1206 (1964)
- 41) T. Hino, M. Nakagawa, T. Wakatsuki, K. Ogawa, S. Yamada, *Tetrahedron* **23** 1441 (1967)
- 42) T. Kobayashi, N. Inokuchi, *Tetrahedron* **20** 2055 (1964)
- 43) T. Hino, M. Nakagawa, S. Akaboshi, *Chem. Pharm. Bull.* **15** 1800 (1967)
- 44) T. Hino, M. Nakagawa, T. Hashizume, N. Yamaji, Y. Miwa, *Tetrahedron Letters* **1970** 2205
- 45) J. Kebrle, K. Hoffmann, *Helv. Chim. Acta.* **39** 116 (1956)
- 46) J. Harley-Mason, T.J. Leeney, *Proc. Chem. Soc.* **1964** 368
- 47) K. Morihara, K. Nagami, *J. Biochem.* **65** 321 (1969); K. Morihara, *ibid.* **62** 250 (1967)