3-ハロインドレニンの化学

池 田 正 澄*・田 村 恭 光*

The Chemistry of 3-Haloindolenines.

Masazumi IKEDA * and Yasumitsu TAMURA *

3-Haloindolenines are capable of reacting in a number of ways to lead to a variety of products, depending on the structure of substrates and experimental conditions. This review evaluates critically the usefulness of this reactive intermediates in the indole chemistry.

1. はじめに

3-ハロインドレニン1は1956年にインドールアルカロイドの分野で活性な中間体としてデビューして以来^{1)**}, インドールアルカロイドの合成や変換反応にしばしば利用されている他, 簡単なインドール誘導体への置換基導入, あるいは環変換反応にも応用され, また, 本稿では直接触れないが, インドールのハロゲン化の際の中間体として仮定される²⁾など, インドールの化学の中で重要な役割をはたしている。ところで, 3-ハロインドレニンは極めて多様な反応性を示し, その上同じ化合物でも反応条件の変化で異なる成績体を与えたり, また逆に同じ反応条件であっても少しの構造の違いから異なった反応をすることがあったりしてなかなか興味深い。本稿では主に2,3-ジ置換3-ハロインドレニンについてその合成化学的な有用性を紹介し, 併せて反応性と基質の構造や反応条件などとの関係についてもできるだけ触れるように努めた。とはいってもそれぞれの反応機構について詳しく検討されているわけではなく, いつも明快に割切れるとは限らないことをお断りしておかなくてはならない。本論に入る前に3-ハロインドレニンの合成法とその一般的な性質について簡単に触れておきたい。

2. 合 成 法

3-クロロインドレニンの合成に用いられる最も一般的な方法は不活性溶媒, たとえばベンゼンや塩化メチレン中, インドールとトリエチルアミンの存在下 *t*-ブチルハイポクロライト (*t*-BuOCl) を反応させるもので収率は一般に高い^{1,3)}。その他のクロル化剤として次亜塩素酸塩⁴⁾, 1-クロロベンゾトリアゾール⁵⁾, *N*-クロロコハク酸イミド (NCS)⁶⁾, *N*-クロロアセタミド⁶⁾ なども用いられる。3-ブロモインドレニンは一般にインドールと*N*-ブロモコハク酸イミド (NBS) との反応によって得られる^{7,8)}。3-ヨウドインドレニンはインドールとアジ化ヨウ素 (IN₃)との反応の際の反応中間体として考えられている⁹⁾が単離された例はない。

3-ハロインドレニンの生成機構に関してハロゲン化が

* 大阪大学薬学部 ()

* Faculty of Pharmaceutical Sciences, Osaka University ()

**当初, 誤まった構造が提出されていたがその後3-ハロインドレニン構造に訂正された³⁾。

直接3位で起っているのか、最初に1位に起って後3位に転位するのかという問題で最近興味ある報告がみられる。P.G. Gassman⁴⁾はアニリンの塩素化がまず窒素上で起る事実を基に後者の可能性を示唆したが、これを十分証明することはできなかった。後に M. De Rosa¹⁰⁾はインドールをペンタン中次亜塩素酸ナトリウムと低温で反応させ1-クロロインドール2の生成を確認、そしてこれが3-クロロインドールに変換することを見とめた。最近、日野⁸⁾は1-ブロモインドール誘導体3を安定に取り出すことに成功し、さらにこれが3-プロモインドレニンに転位することを報告している。これらの実験によって必ずしも問題が解決したわけではないが興味ある実験結果といえる。

3. 性 質

一般に3-ハロインドレニンは室温で不安定であるが安定な結晶として単離できる場合もある。インドールアルカロイドから導かれるクロロインドレニンは一般に比較的安定な結晶として単離されている。この場合エビマーの存在が考えられるが、実際混合物として得られることが多い。3-ハロインドレニンが不安定な場合にはその純度をヨウドメトリー法で定量できる⁴⁾。

3-ハロインドレニンは次のようなスペクトルの特性吸収をもっている。IRスペクトルではインドール特有の強いNHの吸収が消失し、C=Nに基づく吸収が1,500~1,600 cm⁻¹付近に現われ、またUVスペクトルではインドレニン特有の二つの吸収極大（一般に短波長側の吸収が長波長側の吸収より強度が大きい）を示す。NMRスペクトルも構造の推定にしばしば有効で、たとえば3位メチル基がインドールの場合より約0.6 ppm高磁場側にシフトする。

4. 合成化学的应用

3-ハロインドレニン1のC-X結合が開裂する時、形式的にはハロゲン(X)が陽イオン(X⁺)、陰イオン(X⁻)あるいはラジカル(X[•])として切れる可能性が考えられる。実際その全てのタイプの反応がみとめられているけれども大部分の反応はハロゲンが陰イオンとして抜けていくタイプに属することになるので開裂の仕方によって分類することは適当とは思われない。むしろ3-ハロインドレニンの反応を成績体の種類によって分類した方が実際的であると思われるのでこの分類に従って以下に詳しく述べていくことにする。

4.1. 2-アルコキシインドレニンの生成 3-ハロインドレニンはアルコール性アルカリと還流すると2-アル

コキシインドレニンを生成する。この反応は1962年 N. Finch と W.I. Taylor³⁾ がヨヒンビンから導かれるクロロインドレニン4の7位エビマーの混合物(1:1)をメタノール性アルカリと還流することによって2-メトキシインドレニン5に転位することを見出したことにはじまる。5は酸で容易に加水分解されて相当するオキシインドールに変換される。

この反応を他のヨヒンビン型アルカロイドに適用するとD/E *trans* 配置をもつアルカロイド（たとえばアジマリシンなど）は転位体を与えるのに対し、D/E *cis* 配置をもつアルカロイド（たとえばデゼルビジン、イソデゼルビジンメチルエステルなど）では種類のクロロインドレニンが生成し、これはメタノール性アルカリ条件下全く転位しない。これを説明するために Taylor らはB, Dの中間体を想定し、この中転位は塩素原子と転位基であるC-C結合が *anti*-coplanar の配置をとっているDからのみ起るのであろうと考えている。そうだとするとD/E *trans* のアルカロイドではA, C二つのクロロインドレニンをほぼ1:1の混合物で与え、その中Cのみが転位することになり、またD/E *cis* のアルカロイドは恐らく立体効果のためにAのクロロインドレニンのみを与え、全く転位しないということになる。（ただし、クロロインドレニンの立体化学は決定されているわけではない*）。ところがその後 L.J. Dolby¹¹⁾ はクロロインドレニン6のエビマーを分離しそれぞれをメタノール性水酸化カリウムで処理するといずれからも対応する2-メト

* この転位に関して坂井進一郎、有合化、30, 434 (1972)も参照。

6a

6b

キシンドレニンを生成することを述べており、話はややこしい。

クロロインドレニン7についてアルカリの種類(水酸化ナトリウムとナトリウムメトキシド)と温度の影響が詳しく調べられている¹²⁾。この場合置換反応(4.4.で述べる)と転位反応の競争反応となっていて一般に水酸化ナトリウムを使って温度が高い程($-10^{\circ}\text{C} \sim 65^{\circ}\text{C}$)転位体8の比率が増大している。Wagner-Meerwein型の転位機構が新たに提案されている。この機構はDolbyらの結果を説明するには都合がよい。もう一つFavorskii転位型の間mediate 9を経る機構が考えられる。この考え方は魅力的ではあるが中間体の歪の問題で可能性としては乏しいであろう。

この反応は最近10, 11にも応用され¹³⁾、さらにはア

9

10 R=Me

11 R=CH₂Ph

12a-c

a, R=H (=6)

b, R=Et

c, R=Ac

13a-c

a, R=H

b, R=Et

c, R=(CH₂)₂CO₂Et

スピドスペルマアルカロイドの合成を目的として次のようなインドロキノリチジン誘導体12¹⁴⁾、13¹⁵⁾にも本反応の応用が試みられている。

12a, =6は前述のように転位が進行するけれども12bでは反応せず、12cの場合には予期に反してオキシインドール14と15が得られる。12cの異常性は図に示したような隣接基関与を考えて説明されている¹⁴⁾。

14

15

13aの場合は期待される16はわずか16%で他に17(25%), 18a(14%)が副生する。一方13b, cは18b, cのみを与える¹⁵⁾。1位に大きな基があるとメトキシオンの攻撃が妨げられるのであろう。

最近、タリウムエトキシド(TIOEt)とベンゼン中還流することによっても本転位の進行することが報告されている^{16, 17)}。

16

17

18 a, R=H; b, R=Et; c, R=(CH₂)₂CO₂Me

4.2. オキシインドールの生成 3-ハロインドレニンを酸で処理すると一般にオキシインドールを生成する。1962年 H. Zinnes と J. Shavel, Jr.¹⁸⁾はヨヒンビンのクロインドレニン4を酢酸でpH 6に調整した水性メタノール中還流すると直接一行程でオキシインドール19の生成することを明らかにした*。

このオキシインドール生成反応は種々のヨヒンビン型アルカロイドに適用されている^{18, 19)}。

19の生成に関して Zinnes ら¹⁸⁾は次の二つの機構を提案している。

その後多くのインドール誘導体について検討された結果、表1に示したようにいろいろな2位置換基の転位が

* この反応は4を無水塩化水素で処理すると極めて容易にデヒドロヨヒンビン20を与えるのと対照的である¹⁾。20は二重結合の移動後(4・5・参照)、Nbの関与があって生成するものと考えられている。

Table 1. Preparation of Oxindoles^{a)}

R ¹	R ²	X	Conditions	Yield (%)	Ref.
Ph	Ph	Cl	AcOH, r. t.	quant.	20
SEt	Me	Br	EtOH-HCl, r. t.	81	8
SO ₂ Et	Me	Br	"	79	8
SO ₂ Et	Ph	Br	"	94	8
-O(CH ₂) ₂ -CH ₂ -		Cl	"	89	21
-S(CH ₂) ₂ -CH ₂ -		Cl	"	56	21
CON (cyclopentyl)	Me	Cl	EtOH, reflux	75	22

a) For further examples, see ref. 22.

みとめられた^{8, 20-22)}。例外的に2位アセチル基、カルボキシル基は本条件下で脱離する²²⁾。

A. Walser ら²²⁾は Zinnes らの機構とは少し異なった機構を提唱している。

その他、ラクタム 13a-c は稀酢酸中 60℃に加温するとオキシインドール 21a-c に転位する¹⁵⁾。21c はビンカジフォルミン、アスピドスベルミジンの全合成中間体

13

21

- a, R=H 22% + 17 (21%)
 b, R=Et 35% + 12.5%^{a)}
 c, R=(CH₂)₂CO₂Me 36% + 12%^{a)}

a) diastereoisomer

として知られている²³⁾。

4.3. 2-アルキリデンインドリンの生成 クロロインドレニン7はマロン酸エステルのタリウム塩とベンゼン中還流することによって少量のテトラヒドロカルバゾールと共に2-アルキリデンインドリン22を生成する¹⁶⁾。この時ナトリウム塩を使ったのでは22は得られず、原料回収かテトラヒドロカルバゾールにもどってしまう。また、他の活性メチレン化合物、たとえばアセト酢酸エチル、アセチルアセトン、ジメドン、ベンゾイル酢酸エチル、シアノ酢酸エチル、マロノニトリル、ニトロメタンのタリウム塩ではテトラヒドロカルバゾール、ヒドロキシインドレニン23(最初の三例)などを生成するのみで22に相当する化合物は得られていない。アセト酢酸エチルのタリウム塩の場合にはその他に24と25を少量副生する。22の生成の反応機構の詳細は不明であるが、形式的にはオキシインドールの生成と同じように考えることができる。23はケトン基のO-アルキル化が起って後加水分解して生成したものであろうと思われ、また24、25はC-アルキル化が起ったものであろうと考えられている。

この反応をクロロインドレニン10に応用すると興味あることにインドロアゼピン誘導体26aが得られる¹⁷⁾。この反応は最初上と同じ反応が起るがさらにフラグメンテーションを起こしてインモニウム体を与え、これが再開環して26aを与えたものと考えられている。11から得られた26bは、このあと数行程を経てピンカジフォルミンに導かれている。

4.4. 3-置換インドレニンの生成 3-ハロインドレニンに求核試薬を反応させるとしばしば3位で直接置換反応を起こし、3-置換インドレニンが生成する。この反応の成否は基質の構造、反応条件、あるいは求核剤の種類などによって決まるようで例は多くないがこれらの要因について考察してみる。

アルコキシルやアセトキシル基の置換反応は銀イオンの存在下で行なうとよいようである。たとえば熱的に不安定な3-クロロインドレニン27にナトリウムメトキシドを15℃で反応させると2-メトキシメチルインドール29を生成するが、トリフルオロ酢酸銀の存在下-10℃でメタノール中攪拌すると94%の収率で3-メトキシインドレニン28を生成する⁴⁾。また、クロロインドレニン30のアセトキシル化を酢酸中酢酸ナトリウムで行なうと反応は遅く(72時間以上)、31(52%)以外に2,3-ジフェニルオキシインドール(9%)、2,3-ジフェニルインドール(3%)を副生する。しかし酢酸銀を用いると2時間で定量的に31のみを与える²⁰⁾。

クロインドレニン7は0℃でメタノール中ナトリウムメトキシドと反応させると88%の収率で32を与えるが、メタノール中水酸化ナトリウムと還流すると4.1.で述べた2-メトキシインドレニン8を82%で与える。32と8の生成比は塩基と温度によって左右され、温度が高くなるに従って(-10~60℃)転位成績体8の生成が増大する¹²⁾。7はまた塩化メチレン中アジ化ナトリウムと反応させると86%の収率で33を与えるが、溶媒として酢酸を用いると34を生成する²⁰⁾。

一見まとまりのないような話であるが、これはここにあげた3-クロインドレニン27, 30, 7の反応条件下での安定性を反映しているのであって、たとえば27は-25℃以下では安定であるが、温度を上げていくと(-25→15℃)二重結合の異性化(29の生成と関係; 4.5.参照)(Gassmanは他の可能性も示唆している)を起す⁴⁾。それに対して7は中性付近では比較的安定である(しかし、酢酸中では二重結合の異性化が起り易い)。勿論、30ではこのような可能性はない。

30は酢酸中N₃⁻や-OAcとの反応で3位での求核置換反応によって対応する3位置換インドレニンを与えるのに対して、I⁻, Ph₃P, PhSH, Br⁻, SCN⁻のような求核剤との反応では炭素よりも塩素原子を攻撃し、元の2,3-ジフェニルインドールを生成する(4.6.参照)。Br⁻とSCN⁻の場合にはBrClまたはClSCN(またはこれに準ずるもの)が生成し、これがインドールを親電子的に攻撃してそれぞれ6-ブロモおよび6-チオシアナト-イン

ドールを生成する(4.8.参照)²⁰⁾。このような求核剤による反応性の違いはHSABの原理²⁴⁾を用いて説明でき、より硬い求核剤(-OAcやN₃⁻)は硬い3位炭素を攻撃し置換反応をするが、より軟かい求核剤(I⁻, PhSH, Ph₃P, Br⁻, -SCN)は軟かい塩素原子を攻撃しインドールに戻ってしまう。

最後にアジド基は3-クロロ-またはプロモ-インドレニンに対してアジ化ナトリウムを酢酸中反応させる以外に、インドールに直接アジ化ヨウ素またはアジ化臭素を反応させても3位に導入することができる^{9, 25)}。この反応は3-ハロインドレニンを経て進行しているものと考えられる。

ここに得られた3-アジドインドレニンはジメチルホルムアミド中加熱することによってキノキサリン、キナズリンに環拡大する²⁶⁾。

Table 2 Preparation of 3-Azidoindolenines

R ¹	R ²	Yield (%)	
		By IN ₃	via 3-Chloroindolenines
Ph	Ph	100(98) ^a	100(100) ^b
Ph	Me	100(98) ^a	100(100) ^b
CO ₂ Et	Me	85	100
CO ₂ Me	CO ₂ Me	n. r.	74

a) By BrN₃. b) via 3-Bromoindolenines.

4.5. 2位メチレン側鎖に置換基の導入 2位にメチルやメチレン基をもつインドールから誘導される3-ハロインドレニンでは2位のアルキル側鎖に置換基を導入することが可能になる。この反応は特にインドールアルカロイドの合成、変換反応などにしばしば用いられ3-ハロインドレニンの反応の中で最も重要な反応の一つである。反応機構についていろいろ考えられるがTaylor²⁶⁾の提唱している機構で説明するのが普通である。すなわち、ハロゲンが脱離する前にエナミン35に異性化後、求核剤がS_N1またはS_N2'機構で置換すると考えるものである。

従ってこの反応を成功させるには二重結合の異性化を促進するような要因(基質の構造上の特性や反応条件など)を考慮する必要がある。たとえば、2,3-ジメチルインドールの塩素化を -78°C で行ない、す早く 15°C にあためてナトリウムメトキシドまたは酢酸カリウムと反応させるとそれぞれ **36** と **37** が高収率で得られる。これは **27** が熱的に不安定で二重結合の異性化が起り易いためであろう(Gassman は他の可能性も示唆している⁴⁾。

テトラヒドロカルバゾールから導かれたクロロインドレンイン **7** は中性あるいは塩基性条件では二重結合の異性化は起り難いようでメトキシル基やアセトキシル基を C_1 位に導入することには成功していない(前述のように **4a** 位での置換または転位が起る¹²⁾)。しかし、 C_1 位にエトキシカルボニル基を入れると容易に C_1 位にメトキシル基や水酸基を入れることができるようになる²⁷⁾。

3-クロロインドレンイン **39** に酢酸中アジ化ナトリウムを反応させると2-アジドメチルインドール **40** を高収率で得る²⁸⁾。**40** はインドール **38** にアジ化ヨウ素を反応させることによって直接得ることができる^{9, 28)}。**40** はこのあと二行程を経て1,4-ベンゾジアゼピン **41** に

Table 3 Preparation of 2-Azidomethylindoles **40**

R^1	R^2	R^3	Yield (%)	
			Method A	Method B
H	Me	H	93	94
Me	Me	H	94	91
H	Ph	H	72	quant.
H	Ph	Cl	quant.	93
$-(\text{CH}_2)_4-$		H	92	89

導かれている²⁸⁾。

この反応は酢酸中では比較的容易に二重結合の異性化が起るものと考え、Taylor の機構で説明が可能である。しかし3-アジドインドレンイン **33** が酢酸中比較的容易に **34** に転位することから **39** が3位で N_3 と置換後、二重結合の異性化、[3,3]シグマトロピー転位を起すという可能性も考慮しておく必要があることを指摘しておきたい²⁸⁾。

ヨヒンビン型アルカロイドでは前述のようにメタノール中ナトリウムメトキシドを反応させると2-メトキシインドレンイン型化合物に転位する(4.1.)。ところが Nb を *N*-オキシドにすると種々の置換基を3位に導入できるようになる(**42**→**43** 参照)²⁹⁾。これは恐らく3位水素の酸性度が強くなって二重結合の異性化が促進される結果であろう。

同様の効果が Nb を四級化することによっても期待される。Dolby ら¹¹⁾はクロロインドレンイン **44** の立体異性体を分離し、それぞれを水性エタノール中酢酸ナトリウムと還流後、水酸化ナトリウムと処理すると **45** と **46**

Conditions	Y
KOH-EtOH	OH
NaOMe-MeOH	OMe
KCN-MeOH	CN
KCH(CO ₂ Et) ₂ -t-BuOH	CH(CO ₂ Et) ₂

が得られることを報告している。 α -クロロ-44 と β -クロロ-44 とで 45 と 46 の生成比はそれ程変化はないが収率は β -クロロ-44の方がよい。生成機構としてA, Bを通る二つの機構が考えられている。

インドールの2,3位につく環が大きくなると二重結合の移動は比較的容易になるようで、たとえば47に対してシアノ基やメトキシル基を入れることができるように

* 49 は次のような機構で生成したものと考えられている。

なる^{30)*}, 50の生成はこの条件下でたとえばヨヒンビンから得られるクロイन्दレニン4が2-メトキシインドレニンに転位するのと対照的である。これは47の塩素原子が転位に不都合な配置(β 配置)をとっているためだろうといわれている。

坂井ら³¹⁻³³⁾は51から誘導されるクロイन्दレニン52をアルミナまたは酸で処理することによって2-アシルインドール誘導体53に導く方法に展開している。

これらの反応の最も重要な応用は制ガン剤として有名なビンブラスチンなどのビスインドールアルカロイドの

合成への応用であろう。これらのアルカロイドはビン
ドリンの芳香環がベルパナミンの C₁₈位と結合している。
ビンドリンの活性なフェニル基の C₁₅位を求核剤として
反応させればこの反応はビスインドールアルカロイドの
一般合成法を提供することになる。実際, N. Neussら³⁴⁾
ははじめて **54** (R=H) とデアセチルビンドリンのヒド
ラチドとのカップリングに成功し, その後 J.P. Kutney
ら^{34a)} はこの反応を **54** (R=CO₂Me, CN など) に応用
して収率よくビス型アルカロイドの得られることを見出
した。しかし残念なことにこの反応は非天然型の C₁₈ エ
ピマーを与えてしまう。これは恐らく α側からの攻撃が
立体的な混み合いのために阻害された結果であろうと考
えられている^{34a)}。

4.6. ベンゼン核に置換基の導入

3-クロロインドレニンに対して酢酸中 Br⁻または SCN⁻を反応させるとベンゼン核にプロモまたはチオシアナト基の置換したインドールを与える²⁰⁾。その結果を表4にまとめた。

この反応に対して次の二つの機構が考えられる。(path A) Br⁻または SCN⁻が直接5位または6位に求核置換する機構と、(path B) Br⁻または SCN⁻が3-クロロインドレニンの塩素原子を攻撃することによって生成した Br⁺ または SCN⁺が、同時に生成するインドールに対して親電子置換する機構である。

Table 4 Formation of Bromo- and Thiocyanato-indoles

R ¹	R ²	Anion	Product	Yield(%)
Ph	Me	Br ⁻	6-bromo-	quant.
Ph	Me	SCN ⁻	6-thiocyanato-	quant.
Ph	Ph	Br ⁻	6-bromo-	quant.
Ph	Ph	SCN ⁻	6-thiocyanato-	quant.
CO ₂ Et	Me	Br ⁻	5-bromo-	60

N, N-ジメチルアニリンの存在下同反応を行なうと N, N-ジメチルアニリンの p-ブロム体および p-チオシアナト体と 2,3-ジフェニルインドールが高収率で生成すること、さらにプロモおよびチオシアナトインドールの置換位置が 2,3-置換インドールを直接臭素によってプロモ化した時あるいはチオシアノーゲンによってチオシアナト化した時³⁵⁾の置換位置とよく対応していることから親電子置換反応の機構 (path B) の方が妥当だと考えている。参考までに 2,3-置換インドールを直接臭素化した時のプロモの置換位置を表5にまとめる³⁶⁾。一般則を導き出すには反応例が十分ではないかもしれないが臭素化がインドールの5位に起るか6位に起るかは2位の置換基が最も重要な鍵を握っているようで、電子吸引性基か電子供与性基かによってそれぞれ5位または6位で起る。表5の結果をみると3位の置換基の電気的な性質はそれ程重要とは思われない。

一方, 日野ら⁸⁾ は3-ブロマインドレニン **55** のプロモが熱的にか、または酸触媒反応によってベンゼン核に入

Table 5 Bromination of 2,3-Disubstituted Indoles

R ¹	R ²	Position of Bromination	Yield(%)
Ph	Ph	6	90
Ph	Me	6	92
Ph	NO ₂	6	59
Ph	COMe	6 ^{a)}	78
Ph	CN	6	75
-(CH ₂) ₃	CO-	6	76
CO ₂ Et	Me	6	69
CO ₂ Me	CO ₂ Me	5	92

a) The originally assigned structure (5-bromo derivative)* was found to be incorrect³⁶⁾, [*G. Buchmann, D. Rosner, *J. Prakt. Chem.*, 22, 117 (1964)]

にされていないが、そのブロムの入った位置が上述の一般則とよく対応しているところからこの反応も親電子的に進行しているように思われる。

3-ハロインドレニンのハロゲンは光照射によって転位する複雑な混合物を与える。ハロゲンは4,5,6,7位すべてに入り、その中でも4-と7-位に多い^{37, 38)}。恐らくラジカル的に進行しているのであろう。

Table 6 Formation of Bromoindoles from 3-Bromoindolenines 55

R ¹	R ²	Conditions	Position of Bromination	Yield(%)	Ref.
SEt	Ph	EtOH-HCl	6	56	8
SEt	Ph	CCl ₄ , reflux	6	92	8
SO ₂ Et	Ph	CCl ₄ , reflux	5	69	8
Br	Ph	AcOH, r. t.	6 + 5	87 (6 : 1)	8
Ph	Ph	Cl ₂ CHCHCl ₂ , reflux	6	quant.	38
Ph	Ph	AcOH, r. t.	6	quant.	38

4.7. 分子内閉環反応 3位に求核体となるような置換基をもつインドール、たとえばトリプトフォールやトリプタミン、トリプトファンなどの誘導体 56 にNBSや *t*-BuOCl を反応させると中間にハロインドレニンが単離されることなく直接閉環体を与える。

2位に置換基がない場合には脱ハロゲン化水素して芳香化する^{39, 21)}。トリプトフォール (57, Y=O, n=2) と NBS または NCS の反応では複雑な混合物を与える²¹⁾。

R	Conditions	Yield(%)
H	<i>t</i> -BuOCl, Et ₃ N, CH ₂ Cl ₂	63
CO ₂ Me	"	78
CO ₂ Et	"	80
CONH ₂	NBS, pH 8-9, r. t.	30

YH	n	Conditions	Yield(%)
NMe ₂	2	NBS, CCl ₄ , r. t.	65 ^{a)}
OH	3	NBS, CH ₂ Cl ₂ , -15~-17°	57 ^{b)}

a) Obtained as a quaternary salt (Y=ÑMe₂, Br⁻).

b) Accompanied by the formation of 3-(3-hydroxypropyl)oxindole (9 %).

YがSの場合にはハロゲン化剤がイオウ原子を攻撃し、 $n=2$ ではジスルフィド **58**, $n=3$ では図に示したような機構で三環性化合物 **59** が得られている²¹⁾。

2-メチルトリプトフォール **60** に $t\text{-BuOCl}$ を反応させると **61** が単離でき、これにアジ化ナトリウムを反応させると **62** を生成する⁴⁰⁾。この化合物は **60** に直接アジ化ヨウ素を反応させても得られる⁹⁾。**62** は酢酸中で攪拌すると環開裂、二重結合の異性化、[3,3]シグマトロピー転位を起こして2-アジドメチル体 **63** に転位する。一方、Nb-アセチル-2-メチルトリプタミン **64** にアジ化ヨウ素を反応させると **65** と **66** がそれぞれ 48, 19% の収率で得られる。**66** は酢酸中安定であるので **66** は **65** とは独立に生成したものと考えられる⁴⁰⁾。

もう一つの閉環の仕方として次の図に示すように二重結合の移動後2位アルキル基に閉環する可能性がある。たとえば **67** を酢酸中酢酸ナトリウムを反応させると **68** が得られ、これに CN^- を反応させると **69** を与える⁴¹⁾。また、**70** に $t\text{-BuOCl}$ を反応させると **72** と **73** が得られる。この反応は恐らく上の例と同じように閉環体 **71** ができ、**72** や **73** は **71** の二次成績体として説明される¹⁹⁾。

4.8. インドールの再生—ハロゲン化剤としての反応
3-ハロインドレニンはすでに述べたように (4.4.) I^- , ホスフィン, チオールなどの求核剤と反応させるとそれぞれヨウ素, ホスフィンオキシド, ジスルフィドを生成すると同時にインドールを再生する²⁰⁾。

3-ブロモインドレニンはスカトールのように活性化

化合物をブロム化することが知られている。これらはいずれもハロインドレニンのハロゲンが形式的にハロニウムイオン (X^+) として反応している例である⁸⁾。

5. おわりに

以上述べたように 3-ハロインドレニンは不思議な化合物でまだまだ不明な点が多いけれども、それがまたこの化合物の魅力にもなっている。ここには述べなかったけれども 3-オキシ、3-アセトキシ、3-アジド、3-ニトロインドレニンなどもそれぞれ一味違った反応性を示す。併せて今後の展開を期待したい。

(昭和 54 年 2 月 27 日受理)

文 献

- W.O. Godfredsen, S. Vangedal, *Acta Chem. Scand.*, **10**, 1414 (1956)
- J.C. Powers, "The Chemistry of Heterocyclic Compounds" W.J. Houlihan Ed., vol. 25, p.127 (1972) John Wiley
- N. Finch, W.I. Taylor, *J. Am. Chem. Soc.*, **84**, 1318 (1962); *ibid.*, **84**, 3871 (1962)
- P.G. Gassman, G.A. Campbell, G. Mehta, *Tetrahedron*, **28**, 2749 (1972)
- K.V. Lichman, *J. Chem. Soc. C*, **1971**, 2539
- J.P. Kutney, J. Beck, F. Bylsma, J. Cook, W.J. Cretney, K. Fuji, R. Imhof, A.M. Treasurywala, *Helv. Chim. Acta*, **58**, 1690 (1975)
- G.S. Omenn, A. Fontana, C.B. Anfinsen, *J. Biol. Chem.*, **245**, 1895 (1970)
- T. Hino, M. Endo, M. Tonozuka, Y. Hashimoto, M. Nakagawa, *Heterocycles*, **2**, 565 (1974); *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, **25**, 2350 (1977)
- M. Ikeda, F. Tabusa, Y. Nishimura, S. Kwon, Y. Tamura, *Tetrahedron Lett.*, **1976**, 2347
- M. De Rosa, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1975**, 482; *J. Org. Chem.*, **43**, 2639 (1978)
- L.J. Dolby, G.W. Gribble, *J. Org. Chem.*, **32**, 1391 (1967)
- R.J. Owellen, *J. Org. Chem.*, **39**, 69 (1974)
- F.M. Hershenson, K.A. Prodan, R.L. Kochman, J.L. Bloss, C.R. Mackerer, *J. Med. Chem.*, **20**, 1448 (1977)
- E. Wenkert, J.S. Bindra, C.-J. Chang, D.W. Cochran, D.E. Rearick, *J. Org. Chem.*, **39**, 1662 (1974)
- J.-Y. Laronze, J. Laronze, D. Royer, J. Lévy, J. Le Men, *Bull. Soc. Chim. France.*, **1977**, 1215
- M.E. Kuehne, R. Hafter, *J. Org. Chem.*, **43**, 3702 (1978)
- M.E. Kuehne, D.M. Roland, R. Hafter, *J. Org. Chem.*, **43**, 3705 (1978)
- H. Zinnes, J. Shavel, Jr., *J. Am. Chem. Soc.*, **84**, 1320 (1962); *J. Org. Chem.*, **31**, 1765 (1966)
- A.J. Gaskell, H.-E. Radunz, E. Winterfeldt, *Tetrahedron*, **26**, 5353 (1970)
- Y. Tamura, M.W. Chun, H. Nishida, M. Ikeda, *Heterocycles*, **8**, 313 (1977)
- T. Hino, H. Miura, T. Nakamura, R. Murata, M. Nakagawa, *Heterocycles*, **3**, 805 (1975); *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, **26**, 3695 (1978)
- A. Walser, J.F. Blount, R.I. Fryer, *J. Org. Chem.*, **38**, 3077 (1973)
- J.-Y. Laronze, J. Laronze, J. Lévy, J. Le Men, *Tetrahedron Lett.*, **1974**, 491
- T.-L. Ho, "Hard and Soft Acids and Bases Principle in Organic Chemistry", (1977) Academic Press
- Y. Tamura, M.W. Chun, H. Nishida, S. Kwon, M. Ikeda, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, **26**, 2866 (1978)
- W.I. Taylor, *Proc. Chem. Soc.*, **1962**, 247
- R. J. Owellen, C.A. Hartke, *J. Org. Chem.*, **41**, 102 (1976)
- Y. Tamura, M.W. Chun, K. Ohno, S. Kwon, M. Ikeda, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, **26**, 2874 (1978)
- N. Aimi, Y. Asada, S. Tsuge, T. Kohmoto, K. Mogi, S. Sakai, *Heterocycles*, **5**, 267 (1976)
- G. Buchi, R.E. Manning, *J. Am. Chem. Soc.*, **88**, 2532 (1966)
- 坂井進一郎, 久保陽徳, 片野清昭, 新聞信夫, 笹子久美子, 薬誌, **93**, 1165 (1973)
- 坂井進一郎, 山中悦二, L.J. Dolby, 薬誌, **97**, 309 (1977)
- 坂井進一郎, 新聞信夫, 薬誌, **98**, 950 (1978)
- N. Neuss, M. Gorman, N. Cone, L.L. Huckstep, *Tetrahedron Lett.*, **1968**, 783
- J.P. Kutney, J. Beck, F.B. Bysma, W.J. Cretney, *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 4504 (1968); J.P. Kutney, J. Cook, K. Fuji, A.M. Treasurywala, J. Clardy, J. Fayos, H. Wright, *Heterocycles*, **3**, 205 (1975)
- Y. Tamura, S. Kwon, M.W. Chun, M. Ikeda, *J. Heterocyclic Chem.*, **15**, 425 (1978)
- Y. Tamura, H. Nishida, T. Uno, M. Ikeda, unpublished data.

- 37) 金子主税, 北村令子, 山本 敦, 藤井春恵, 染井正徳, 第10回複素環化学討論会要旨集 p. 26 (1976)
- 38) Y. Tamura, H. Nishida, M. Ikeda, unpublished data
- 39) M. Ono, T.S. Stander, B. Witkop, *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 6521 (1968); **92**, 343 (1970)
- 40) M. Ikeda, K. Ohno, M. Katsura, M.W. Chun, Y. Tamura, *J. Chem. Soc. Perkin I*, in the press
- 41) J.P. Kutney, F. Bylsma, *J. Am. Chem. Soc.*, **92**, 6090 (1970); *Helv. Chim. Acta.*, **58**, 1672 (1975)

書 評

「有機化合物の構造決定法」

—¹³C-NMR, ¹H-NMR, IR, MS による総合解析—

田 中 誠 之 編著

産業図書 発行(1979)

246 ページ; 4,000 円

本書は Silverstein らの著書, “有機化合物のスペクトルによる同定法” 第3版, 東京化学同人, とほぼ同じ読者層を対象にまとめられており, 本自身の体裁もよく似た印象をうける。著者らも述べているように, 有機化合物の構造決定にはなほだ有効である ¹³C-NMR に中心的手段としての位置を与えている点に本書の独自性があり, 本書の出版を時期を得たものとしている。科学者にとって, 特に有用と思われる点は, 多年にわたる著者らの努力の成果である ¹H- および ¹³C-NMR の化学シフト図表である。本書で初めて最新の機器分析法による構造決定を学ぶ向きには, これらの表は極めて有用と思われる。

一方, 各分析法の原理に関しては, わずかのスペースしかさかれておらず, 不十分に感じられた。この点は, 特に, FT 法による ¹³C-NMR スペクトルの解釈に, 当

って混乱を招くことになるだろう。実践的な解析力を養成するのが本書の主目的とするならば, 実際に読者が手にする自分自身の試料についてのスペクトルに存在する“落とし穴”について知る必要がある。

演習問題は殆んどが平易であり, 科学者でも容易に構造を数種にしぼり込むことができよう。本書ではシフトの加成則の有用性が強調されている反面, これらのものつ不確実とについての注意が足りないようにも思える。これらの点は, むしろ個人の好みにも多いによるのだが…。

ミスプリントがかなり目についた。その一つとして問題 10 の ¹³C-NMR スペクトル中のシグナルの多重度に誤りがあり, この問題を解く上で多少混乱した。しかし, いずれにせよ本書の有用性を大きく減ずるものではない。良い演習, 参考書だと思う。

(M. K.)

◎本会では会員のための欄が設けられておりますのでご利用下さい。//

会 員 の 声

“こだま” 欄について

会員から開設の要望がありました会員の声欄を「こだま」という愛称名で第34巻から開設しています。

有機合成化学工業および技術に関連した興味ある話題, 有機合成に関した海外事情の紹介, 本会に対する建設的なご意見, ご提案等を歓迎します。

また会員相互の情報交換にもご利用下さい。

1. 原稿は1編2枚(本会規定の原稿用紙)以内を

原則とします。

2. 原稿には必ず氏名, 勤務先(または学校名), 連絡先を明記して下さい。

(匿名希望の場合はその旨をお書き下さい。)

3. 原稿の採否決定は編集委員会にご一任願います。

4. 採用の原稿に対しましては規定の原稿料をお支払いします。

5. 採否にかかわらず原稿は一切返却致しません。会員諸氏は以上の要項に従って気軽にご利用下さい。