Fischer Indolizationにおける異常反応とその新反応への展開

石 井 永*

Abnormal Fischer Indolization and its Development to a New Synthetic Method.

Hisashi ISHII*

Fischer indolization of *o*-methoxyphenylhydrazone derivatives provides various types of unexpected indole products under several condition. These abnormal results were well-established. The representative case has been shown by the formation of ethyl 6-chloro- and 6-ethoxyindole-2-carboxylate in treatment of ethyl pyruvate 2-methoxyphenylhydrazone with ethanolic hydrogen chloride. Formation of these products are explainable by cyclization of the starting hydrazone to the ortho-position occupied by a methoxy group. This abnormal Fischer indolization has been developed to a new synthetic method for 6-substituted indole. For example, treatment of 2-methoxyphenylhydrazone with TsOH in the presence of ethyl acetoacetate, an enolizable dicarbonyl compound, gave an indolic product having ethyl acetoacetate group at the C₆ position with other indole derivatives. The new reaction was applied to synthesis of two natural indole products having an alkene side chain at the C₆ position.

Fischer indolization of other ortho substituted phenylhydrazones have been studied.

1. ま え が き

有機化学者で、フェニルヒドラゾン（以下PHと略）類を酸で処理すればインドールを与え、この反応がフィッシャー氏インドール合成¹⁾ (Fischer Indolization) (以下FIと略) と呼ばれることを知らない方はおるまい。E. Fischer²⁾が発見したこの一見 tricky な反応は、その後 Japp および Klingemann 達により、原料の PH が、β-dicarbonyl 化合物と diazonium 塩との coupling 反応によって容易に合成される³⁾ ことが示されてから (Japp Klingemann 反応, 図 1), 本反応は、ベンゼン環上に置換基を有するインドール類を合成する重要な合成反応の一つとしての地位を占めるにいたったものである。当初、著者らは、天然物の全合成と言う研究課題の中の単なるインドール核閉環と言う一つのステップとして本反応を取りあげたのだが、予期せぬ異常反応に遭遇し、この異常反応を徹底的に研究することにより、FI 反

応を 6 位に炭素側鎖を持つインドール核の簡易合成法へと展開させることに成功した。著者らが、この研究途上で

Fig. 1

* 千葉大学薬学部 ()

* Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chiba University ()

得た知見は、単に FI を試みる化学者のみならず、広く一般の有機化学者の興味をひくものと考えて、あえて総説として筆をとることにした次第である。

2. 研究の端緒

世に「盲、蛇におじず」という諺があるが、今著者らが研究を開始した時点における著者らの FI に対する知識のすべてを想い起すと冷汗百斗の思いがする。本研究の端緒は、落語における三題話のようなことから始まった。1968年4月、新しく千葉大薬学部設置された教室に、キノンの合成と構造活性相関をテーマとした教授と、一人の天然物化学者、さらに学位を授与されたばかりの新進気鋭の合成化学者の一人が集った。創設された研究集団が常にそうであるように、このわれわれの集団の苦闘も研究テーマの決定からはじまったのである。その結果、当時抗がん剤として市販されるにいたっていた、分子内にキノンの構造を有する天然物である mitomycin 群化合物⁴⁾(図2)の合成ルートの検討を当面の

	X	Y
8 Mitomycin A	OCH ₃	H
9 N-Methylmitomycin A	OCH ₃	CH ₃
10 Mitomycin C	NH ₂	H
11 Porfiromycin	NH ₂	CH ₃
12 7-Hydroxyporfiromycin	OH	CH ₃

Fig. 2

研究主題とすることとした。ただし、研究スタッフが、当時ようやく置かれた修士課程の学生と4年の特別実習生であることを考慮に入れて、全合成の完成を必ずしも最終目的とせず、合成ルートを模索している間に予期せぬ実験結果が得られたり、新しい反応を開発する必要が認められた場合には、適宜研究主題を変更して、反応の limitation を調べると言う意味で異常反応を解明したり、あらたに新反応の開発に力点を置くことがあり得ると言うことを確認して、研究を開始した。

以上のようにして、研究の一応の主題は決定していたのであるが、合成ルートをデザインするために *Chem. Abstr.* を調べている間に、著者は FI について文献上奇妙な事実のあることに気付いた。当時すでに FI の機構については、Robinson によって提出された機構^{1,5)}(Robinson mechanism)(図3)が一般に認められてい

Fig. 3 Robinson mechanism.

た。この機構では、C-C 結合が新生する際の反応様式は、中間体として生じた ene-hydrazine 体 14 の芳香核に対する求電子付加として説明されている。[最近、この過程に対し ene-hydrazine 体 14 の [3,3]-sigmatropy によるとする説⁶⁾が提出され、多くの研究者の賛同を得ている。ただし、[3,3]-sigmatropy で起っていることを積極的に証明する事実は全く提出されていない。] 事実、文献上では、電子吸引基をベンゼン核上を持つ PH の FI は、強い酸強度を持つ条件で行われており、反応温度も比較的高温で行われている。これに反して電子供与基をベンゼン核上を持つ PH の場合には、比較的弱い酸強度の条件で行われており、また用いられてる反応温度も比較的低いから、Robinson mechanism における求電子閉環機構を素直に受入れることができた。以上の事実は、FI も、他のベンゼン核への求電子閉環反応 (ex. Bischler-Napieralski 反応等) にみられるように、メトオキシ等の電子供与基を持つインドール環の合成に頻用されていると期待される。しかも天然にはメトオキシ基を持つインドールアルカロイドが多数知られており、この分野の研究は世界的に活発に行われているから⁷⁾、FI のような簡便な閉環反応は骨格合成に多用されていてしかるべきものと考えられた。しかるに、文献上にみられる限り、FI によって合成されているインドール類は、ベンゼン環上に電子吸引基(ニトロ基やハロゲン)を持つものが圧倒的に多く、methoxyindole 類の合成例は限られた数にすぎないことを知った。事実、われわれが一応の研究主題として撰んだ mitomycin の合成の試みは、すでに Weiss ら⁸⁾を中心として活発に研究が行われてい

たが、彼らの合成ルートにおいても、インドール部分の合成には FI ではなく、もう一つの重要なインドール核合成法である Reissert^{1b)} 法が用いられていた。以上の事実から、分子内にメトキシ基を持つ PH の FI については、文献上に報告されていない「何か」があると考えて、あえて FI を通る合成ルートを採用することとした。

3. 文献上の Fischer Indolization における異常反応

2 個の *o* 位のいずれの位置にも置換基が存在する PH の FI では、当然閉環反応は進行しないと考えるのが、ベンゼン核に対する求電子反応を用いた閉環反応の際の常識であろう。しかし、Carlin らは、Robinson mechanism に検討を加える目的で、2,6-dihalo⁹⁾ 19 および 2,6-dialkyl¹⁰⁾ 20 PH 類を FI の条件で処理する試みを行った。彼らが用いた条件は、FI に用いる条件としては、比較的強い条件とされているルイス酸を用いるものであったが、その結果 *o* 位に存在した 2 個の置換基のうち 1 個の置換基が転位を起して閉環反応が進行し、インドール成績体を与えることを示した (図 4)。この反応結果

Fig. 4

は、FI は benzidine 転位の類似反応であるのか、*o*-Claisen 転位の類似反応であるかの議論に終止符¹¹⁾ を打った重要なものであったが、Carlin 自身がその報文⁹⁾ 中に書いているようにその反応の収率は低く、著者らは PH の 1 個の *o*-位に置換基を有する場合でも広く観察される事実であることを指摘するまでは、2 個の *o*-位のいずれの位置にも置換基が存在する場合の FI にのみ観察される事実であると一般に認識されていたものである。

4. *o*-Methoxyphenylhydrazone 類の Fischer Indolization における異常反応

4.1. *N*-置換アニリン誘導体としての転位反応

Z-Ethyl phenylpyruvate 2,5-dimethoxy PH 24 を HCl-EtOH にて処理して得られる主反応成績体は図 5 に示すように 2,5-dimethoxy-*p*-phenylenediamine 25

Fig. 5

であって、目的としたインドール誘導体 27 の収率はわずか 8% にすぎなかった¹²⁾。この反応の主成績体 25 が、原料の PH 24 より生成する機構としては図 6 に示すように、i) FI の反応中間体として考えられている enehy-

Fig. 6

drazine 28 が、[3,3]-sigmatropic rearrangement を 2 回繰返した後、加水分解を受けて *p*-phenylenediamine 誘導体 25 を与える経路 (path A) と、ii) 同じ enehydrazine 28 が *p*-benzidine rearrangement 型の転位を受け、次いで加水分解を受けて phenylenediamine 体 25 を与える経路 (path B)、さらに iii) 原料の PH 24 が HCl-EtOH の条件下で加水分解を受けて 2,5-dimeth-

oxyphenylhydrazine **31** を生じ、これがアニリンの *N*-halo 体や、*N*-nitroso 体に広くみられる *N*-substituted aniline derivative の転位反応¹³⁾と同種の転位反応(図7)を起した場合とが考えられる。

Fig. 7

Robinson⁵⁾は、最初 FI の彼自身の機構を提出した際に、FI の C-C 結合が形成される機構として、同じ酸性条件下で起る benzidine 転位の analogy として発表した。しかし、benzidine 転位は *o*-位への転位のみならず、必ず *p*-位への転位成績体をとまなうのに反して、FI では *p*-位への転位成績体と考えられる誘導体が全く得られないことから、benzidine 転位の analogy として FI 反応の C-C 結合生成段階を考えることに異議があった。この論争は、結局のところ、先述の Carlin らの実験によって、この段階を *o*-Claisen 転位の analogy と考えることで終止符が打たれたものであるが、今もし、著者らの得た phenylenediamine 成績体 **25** が、図6に示した path A または path B を経て生成したものとすると、FI における C-C 結合生成時に *p*-位への転位成績体を与えた最初の例となる。この結論は、FI 反応の機構を論ずる際に重要な影響を及ぼすところから、もう一つ可能性のある機構である phenylhydrazine 体 **31** から *p*-phenylenediamine **25** への転位の可能性を検討した。

われわれの知る限りにおいては、当時まで phenylhydrazine 類が酸性条件下で *o*- または *p*-phenylenediamine に転位したと言う報告はなかった。しかし、別途に合成した 2,5-dimethoxyphenylhydrazine **31** を HCl-EtOH で処理してみると、速やかに 43% の収率で、2,5-dimethoxy-*p*-phenylenediamine **25** を与えた。この結果より、著者らは、ethyl phenylpyruvate 2,5-dimethoxy PH **24** の FI の場合にも、この PH が、まず ethanolysis を受けて 2,5-dimethoxyphenylhydrazine **31** を復生し、ここに生じた phenylhydrazine **31** が *N*-substituted aniline 型の転位を起して *p*-phenylenediamine 体 **25** へと転位したのと考えている。さらに、単純な phenylhydrazine も、激しい酸性条件下では同種の転位反応を起す可能性があると考えて、何らの置換基を持たない phenylhydrazine を種々の酸性条件下で処理した後、反応成績体中に *p*-phenylenediamine が生じ

ているか否かを、詳細に検討したが、すべて原料回収のみで、*p*-phenylenediamine が生成している証拠は全く得られなかった。このようにして、phenylhydrazine 類の中には、特殊例であるにしても、*N*-substituted aniline 型の転位を起すものがあること、さらに、この転位が起るか否かは、ベンゼン環上の置換基(多分電子供与基が存在することを必要としているだろうと予想している。)等を示すことができたのである。また、この *N*-substituted aniline 型の転位反応は *N*-nitroaniline の場合や benzidine 転位を除いて、一般に分子内転位ではなく、分子間転位であることが証明されている例が多い¹⁴⁾。われわれの場合も、反応成績体中に *o*-phenylenediamine 誘導体が生成しているのではないかと考えて精査したが全く得られなかったから、phenylhydrazine の phenylenediamine への転位の *o/p* 比は非常に小さいと考えられる。この事実より、本反応もまた分子間転位であろう¹⁴⁾と考えている。

4.2. *o*-C₆ Abnormal Fischer Indolization (Ethyl pyruvate 2-methoxyphenylhydrazone **34** の HCl-EtOH による Fischer Indolization) 芳香族化合物の閉環反応においては、もし原料の2個の *o*-位のうち片方に置換基が存在すれば、置換基が存在しない側の *o*-位に閉環が進行すると考えるのが、一般化学常識ではなからうか。しかるに、ethyl pyruvate 2-methoxy PH **34** (以下 ethyl pyruvate を EP と略) を EtOH-HCl で処理すると表1に示す種々のインドール誘導体¹⁵⁾が得られる。これらのインドール成績体の構造については、別途に Reissert 法(図8)により合成した標品と比較すること

Fig. 8

により決定した。この反応により得られるインドール類の生成比は表1に示す通り、反応条件によって大きく変動する。特に EtOH 中 HCl gas を飽和して行った主反応成績体は、さきに述べた一般化学常識から予期される ethyl 7-methoxyindole-2-carboxylate **35** ではなく、ethyl 6-chloroindole-2-carboxylate **36** であることは

Table 1

Products (X=)	7-OMe	7-OEt	6-Cl	6-OEt	4-OMe	3-, 4-, 5-Cl mixture	H	Dimer
Reagents	35	38	36	37	39	40+41+42		
3 N HCl-EtOH	15.5	1.1	9.9	4.8	0.7	11.6	—	—
sat. HCl-EtOH (ours)	4.2	1.8	34.7	0.26	—	7.7	—	Cl- (+) 43 0.55
sat. HCl-EtOH ^{15b)} (Gannon's)	(+) TLC	—	36.1	(+) mass spectrum	—	3-Cl 40 0.89	—	MeO- (+) 44 0.093
HCl-AcOH	17.2	—	20.5	—	—	6.1	—	—
H ₂ SO ₄ -EtOH	12.8	—	—	2.0	—	—	0.2	—

当初著者らの目を疑わせたものであった。著者らは、この異常反応成績体は、いずれも中間体の ene-hydrazine 48 が、原料 34 のすでに MeO 基が存在する *o*-位に閉環が起り、共通の中間体カチオン [key intermediate] 50 を生じ、これに反応溶液中に存在する nucleophile がインドール核の 6 位になるべき炭素を付加的に攻撃し、次いで脱メタノール反応が起って 6-置換インドール類

AcOH による Fischer Indolization) さきに述べたように、EP 2-methoxy PH 34 は HCl-EtOH にて処理すれば主として 6-置換インドール成績体を与える。しかし同じ PH 34 を ZnCl₂-AcOH のような、より酸強度の強い酸性条件で処理すると表 2 に示すように 5-置換インドール成績体を与え¹⁶⁾て、6-置換インドールは得られない。この反応の応用範囲は、現在のところ全く

Fig. 9 *o*-C₆ abnormal fischer indolization.

を与えたものと推定した。なお、われわれと時を同じくして、Gannon ら^{15b)}も全く同様の実験を行って、ほぼ同じ結果を得ている。これらの実験において興味あることは、インドールの dimer らしきもの(後述)を得たことであり、この結果は本反応をより有用な反応へ展開させる糸口となったものである。さらに、このインドールの C₆ 位に nucleophile が導入される異常反応を、後述の他の型の異常反応と区別するために、*o*-C₆ abnormal FI と呼ぶこととした。

4.3. *o*-C₅ Abnormal Fischer Indolization (Ethyl pyruvate 2-methoxyphenylhydrazone 34 の ZnCl₂-

Table 2

Products(X=)	7-MeO	5-Cl	5-MeO	4-MeO	H
Reagents	% 35	% 42	% 52	% 39	% 53
ZnCl ₂ -AcOH	17.7	1.32	0.67	0.26	0.91
BF ₃ -AcOH	13.5	—	0.85	—	2.1
BF ₃ -AcOEt	15.0	—	4.7	—	2.7
H ₂ SO ₄ -AcOH	5.0	—	0.32	—	0.22

ないと言ってよいが、この反応を前述の C₆-置換インドールを与える場合と区別するために *o*-C₅ abnormal FI と呼ぶこととした。この反応は、当初 *o*-C₆ abnormal FI の場合と同様の経過で反応が進行して、共通の中間体カチオン 50 を生じ、図 10 に示したように、このカチオンの第 3 級 MeO 基が S_N1' 型の置換反応をおこして、5-置換インドールを与えたと考えればよく説明がつく。また、その際反応溶液中に適当な nucleophile が存在しない場合には、*o*-位に存在した MeO 基が 5-位に転位することははなはだ興味深い。また、現在のところ、系統的研究を行っていないが、本反応は単に試薬の種類のみで決定されるのではなくて、原料の PH の反応性と

Fig. 10

反応に用いた酸性条件の酸強度の両者に相関するようで、FI 反応が進行し易い PH (電子供与基を持った PH¹⁵⁾ とか N₁-methyl 化された PH¹⁶⁾ の場合には、差程酸強度が強いとも思えない条件でも、この型の反応が起る点特徴的である。さらに、この *o*-C₆ abnormal FI を起す場合には、必ず置換基を還元的に脱離したと考えられるインドール誘導体 [EP 2-MeO-PH 34 の場合には、ethyl indole-2-carboxylate 53] を生ずるのであるが、2,6-disubstituted phenyl allyl ether における Claisen 反応においてもこの種の反応成績体が生成することが報告¹⁷⁾ されていると言う事実を考えに入れる時、両反応の類似性を示唆するものとして興味深い。

4.4. *o*-C₆ および -C₆ Abnormal Fischer Indolization における反応の形式を決定する要因 上記のように EP 2-MeO-PH 34 は酸性と言う点では同じであっても、使用した試薬の種類によっては、異なった転位成績体を与える。この実験事実について、著者らは次のように理解している。

まず *o*-C₆ および *o*-C₆ abnormal FI のいずれの場合にも、前述のように反応の初期段階では同じ過程 (図 9) を経て、共通の中間体カチオン 50 を生ずる。そこで、

i) 用いた酸性条件の酸強度が十分に強い場合には、中間体カチオン 50 の tert MeO 基に酸が作用して dication となり、これが S_N1' 型の置換反応を起して、キノイド型カチオン 54 を与えた後 5-置換インドール成績体となる。(*o*-C₆ abnormal FI; 図 10)。

ii) 一方、用いた酸性条件が dication を生成する程強くない場合には、反応系中に存在する適当な nucleophile が、中間体カチオン 50 の 6 位 (またはその vinylogous 位) に付加して、一たん中性分子 (ex. 51, 図 9) を生じ、ついで脱メタノール反応が起きて、6-置換インドール成績体となる。(*o*-C₆ abnormal FI, 図 9)。

Fig. 11

4.5. 2-Methoxyphenylhydrazone 誘導体の Fischer Indolization にて 4-aminoindole 体の生成 著者らは、上記の abnormal FI の研究途上 EP 5-chloro-2-methoxy PH 56 の FI を、ZnCl₂-AcOH にて行う必要を生じた¹⁸⁾。この反応結果は、図 11 に示す通りであるが、このうち最初の 2 個の化合物 57, 58 は *o*-C₆ abnormal FI の反応成績体であり、第 3 の化合物 59 は正常閉環体であったが、本反応の主成績体 60 は新規の異常成績体であった。本物質の構造については、ジアゾ化を経て脱アミノ化を行えば、既知の 6-クロル体 36 を与えるし、Cu₂Cl₂ を用いてザンドマイヤー反応を行えば、文献¹⁹⁾ 上既知の 4,6-ジクロル体 61 を与えるから、この構造に間違いはない。

一方、1964 年 Brown ら²⁰⁾ は、Robinson 機構上重要な中間体と考えられてはいるが、その実在性が証明されていない ene-hydrazine 中間体を研究する目的で、その同族体であるエナミン 62 を合成しようと試み、N₁-methyl-2,6-dichlorophenylhydrazine 63 と cyclohexanone を処理したところ、目的とするエナミン 62 ではなくて 4-aminoindole 体 66 が生成したと報告した。Brown らはこのものが生成した機構として図 12 に示す

Fig. 12

機構を提出しているが、著者らの場合もほぼ同様の機構 (図 13) を仮定すれば容易に理解される。

Fig. 13

一般に、*o*-位にハロゲンやメトオキシ基のような良い leaving group となり得る置換基のついている PH の FI においても、著者らが報告するまでは、4-aminoindole 体が単離された報告は全く見当たらない。しかしながら、この 4-アミノ体の生成は、著者らの用いた 5-chloro-2-methoxy PH 56 に特有に起るものではなく、2-halo-または 2-methoxy PH の FI において広く起るものと考えており、現在まで単離された報告がないのは、一般に FI の後処理においては、酸性溶液のまま抽出操作を行うので、塩基性官能基を持つインドールは母液に残留し、そのことにより見逃されていたと考えられる。著者らの場合は、たまたま生成した 4-アミノ体の塩基性が弱かったため、常法通り酸性条件のまま抽出したにもかかわらず、溶媒に転溶してきたものと推定している。この推定を支持する実験事実としては、後述の活性メチレン化合物存在下に 2-methoxy PH 34 の FI を検討する際に unenolizable な活性メチレン化合物と考えられる diethyl malonate 存在下で反応を起なったところ、4-位のアミノ基がマロニル化を受けた 4-ethoxycarbonyl-acetamido 基を持つ化合物が比較的少量得られた¹⁸⁾ ことから支持された。この 4-アミノ体の生成は、2-halo-や 2-methoxy PH を原料とし、FI によって 7-halo-や 7-methoxyindole 誘導体をつくる際の収率を低下させる原因ともなり得るので注意を要する事実であろう。

4.6. *o*-C₆ Abnormal Fischer Indolization 中に生成する biindole product の構造 一般にインドール誘導体は、C₃ 位において求電子置換反応を受ける。著者らが研究対象としているインドールのように 2 位に carbethoxy 基のような電子吸引基を持つ場合でも、その例に洩れず Vilsmeier 試薬 (DMF+POCl₃) にてホルミル化され、3-ホルミル体を与える。ところで、EP 2-methoxy PH 34 の HCl-EtOH を用いた FI では、

微量ではあるが分子式 C₂₂H₁₉O₄N₂Cl を示す biindole 誘導体 (43, 表 1) が得られた¹⁵⁾。さきに述べたように、この反応の条件は *o*-C₆ abnormal FI を起す条件であり、この反応形式 (図 9) では、中間体カチオン 50 に C₆ 位において nucleophile が攻撃するのを特徴とするから、本反応の主成績体である ethyl 6-chloroindole-2-carboxylate 36 が中間体カチオン 50 により electrophilic な攻撃を受けて、6-クロル体 36 の nucleophilic な center である C₃ 位と、中間体カチオン 50 の C₆ 位とが結合して生成した 3,6'-biindole 体 (43, 図 14) ではないかと容易に想像することができる。そこで、原料の EP 2-methoxy PH 34 をベンゼンに溶解し、これに試薬として多量の 6-クロル体 36 を共存せしめておき、TsOH を触媒に用いて FI 反応を試みたところ、予期したように比較的少量の biindole 誘導体を得ることができた²¹⁾。これは先きに HCl-EtOH を用いて反応を行って得られた biindole 体 43 と完全に一致することも証明できた。

この biindole 体が 43 式で示す構造を持つことは次の事実からも示された。このものの NMR の低磁場領域には、インドールの C₃ 位に assign できる signal²²⁾ [δ 7.06 (1H, *d*, J=2.0 Hz)] が 1 個しか存在しないから、biindole 体 43 を構成する 2 個のインドール骨格のうち、

Fig. 14

1 個のインドール部分は C₃ 位で、もう 1 個のインドールと結合していなければならないことになる。つぎに、この biindole 体 43 は Vilsmeier 試薬により容易にホルミル体 69 を与えるが、このものの NMR は C₃-H に assign できる signal を示さないことから、この biindole 体 43 では空位であった C₃ がホルミル化されたことがわかる。

一方、著者らの教室では、多くのインドール体のホルミル化を行っているが²¹⁾、この際 C_3 位がホルミル化された化合物の C_4 位のプロトン (*peri* 位のプロトン) は、導入されたホルミル基の anisotropic effect により、原料の C_4 -H の signal より 60~100 Hz 低磁場に shift することを見出していた。上記のホルミル体 69 の 6 個の芳香族プロトンのうち 1 個のみが δ 8.27 に doublet ($J=8.5$ Hz) として観察できるから、この signal を導入されたホルミル基の *peri* 位のプロトン (C_4 -H) に assign できる。つぎに、このプロトンを指標にして、decoupling の実験を行い C_5 -H (δ 7.43, dd, $J_1=8.5$ Hz, $J_2=2.0$ Hz) を見出し、この小さい方の coupling constant (J_2) が 2.0 Hz であることにより、この biindole の C_3 -H を持つ indole 部分のベンゼン核上のプロトンの配位は、 C_4 , C_5 , および C_7 位であることを証明した。以上の結果より、EP 2-methoxy PH 34 の FI によって得られる biindole 体は図 14 に示す 3,6'-biindole 体 43 の構造を持つことを確立した。

次に、前述のように Gannon ら^{15b)} も著者らとほぼ同様の実験を行っているが、その報告中に極く僅微の副

成物 mp 233~235 °C, を得たことを報告している。このものの物理的性質については、質量分析で m/e が 406~407 に観察されること、NMR で δ 4.09 にメトオキシ基に assign できる signal を示すこと以外の記載はなかったが、著者らはこのものもまた、この反応中に生成している中間体カチオン 50 が、他のインドール成績体と反応して生成した biindole 体ではないかと考えた。副成物の NMR がメトオキシ基を持つと言う事実と Gannon らの実験では正常閉環体である ethyl 7-methoxy-indole-2-carboxylate 35 の収率が極端に悪いことを考慮に入れて、EP 2-methoxy PH 34 をベンゼンに溶解し、試薬として 7-メトオキシ体 35 を多量に加え、TsOH にて FI を行った²⁰⁾。本反応においては、クロル-3,6'-biindole 43 の場合と異なり、同じ分子式、 $C_{23}H_{22}O_3N_2$ (MS: m/e 406), を示す 2 個の biindole 体 [Dimer I, 70, mp 234~236 °C, および Dimer II 71, mp 205~207 °C] を与えた。この結果と Gannon らが得た副成物の諸性質とを比較すると、Gannon らは、著者らが得た 2 個の biindole 体のうち Dimer I 70 を得たものと推定ができる。

Fig. 15

ところで、ここに得られた Dimer I 70 の構造についてであるが、本物質の NMR をみるとインドールの C_3 -H に assign できる signal が δ 7.17 (d, $J=1.5$ Hz) と δ 7.24 (d, $J=1.5$ Hz) にみられる。さらに、この物質を Vilsmeier 試薬にて処理すればジホルミル化体 72 を与え、このものの NMR はインドールの C_3 -H に assign できる signal を示さないから、2 個のホルミル基はインドール核の C_3 位に導入されたと結論できる。一方、このジホルミル化体 72 の NMR では、 C_3 位にホルミル基を導入したことにより、低磁場に shift したプロトンは、

δ 8.19 (d, $J=8.4$ Hz) に 1 個しか観察されないことから、Dimer I の構造として式 70a は否定される。以上の事実とジホルミル化体 72 の芳香族プロトン NMR を解析することにより、Dimer I の構造は式 70 であらわされることを明らかにすることができた。

別に、その詳細は略するが、Dimer II 71 の構造についても、その NMR と Vilsmeier 反応によって得られるジホルミル化体 73 の NMR とを比較することにより式 71 に示す 3,6'-biindole 体であることを明らかにすることができた。

われわれは以上の結果から、本反応は unsymmetric な bisindole 体の合成に適すると考え、ethyl indole-2-

Fig. 16

carboxylate **53** を用いて同様の反応を行い目的とする 3,6'-biindole **74** そのものの合成に成功した²³⁾ (図 16)。

この項の最後として、1949 年 Pausacker²⁴⁾ は cyclohexanone 2-methoxy PH **75** の FI を試み、目的とする 1,2,3,4-tetrahydrocarbazole **76** 以外に、12-methoxy-1,2,3,4-tetrahydrocarbazole 体 **77a** を得たと報告した。この報告については Tomlinson ら²⁵⁾ による批判があったが、Gannon ら^{15b)} は Pausacker らの実験を追試して、i) Pausacker らが 12-methoxy 体に assign した物質と同一の融点を持つ化合物が得られること、ii) この物質の元素分析値は $C_{26}H_{26}ON_2$ に一致し、質量分析の結果 (M^+ , m/e 370) もこの分子式を支持すること、iii) この物質の NMR はメトキシ基、および NH 基を各 1 個

Fig. 17

を持ち、6 個ないし 7 個分の芳香族プロトンの signal を示すことを明らかにした。著者らはこれらの事実と著者が明らかにした *o*-C₆ abnormal FI の結果を考慮に入れて、このものはこの反応の正常閉環体である tetrahydrocarbazole 体 **76** と、本反応における異常反応を起すために重要な中間体カチオン **78** とが反応して生成し

た bis 体 **77** であろうと推定した。

4.7. Advanced Fischer Indolization (Enolizable dicarbonyl compound 存在下における 2-methoxyphenylhydrazone 類の Fischer Indolization) 前項までに述べたように、2-methoxy PH 類の FI を比較的弱い酸性条件で行えば、すでに置換基の存在している *o*-位の方へ閉環がおこり、重要な中間体カチオン (ex. **51** または **78**) を生じ、この中間体カチオンは electrophile として反応し得ることを見出した。このことは反応液中に適当な nucleophile を存在せしめておけば、その nucleophile を 6 位に持った 6-置換インドールの簡易合成法へと展開できると考えた。FI は、一般に、酸性条件にて行われるから、酸性溶液中においても nucleophile となり得る物質を選ばねばならないが、著者らは enolizable dicarbonyl compound ならこの目的に合致するのではないかと考え、acetyl acetone **79** と ethyl acetoacetate **80** を選び、EP 2-methoxy PH **34** とベンゼン中 TsOH を用いて反応を行い、前者 **79** の場合²¹⁾ は収率 24.4%，後者 **80** の場合^{21,26)} は 56.1% の収率で目的とする化合物 **81** および **82** を得ることに成功した。ここに得られた 2 種のインドール成績体の構造に関しては、図 18 に示した反応工程に従って、別途に 4-methyl-

Fig. 18

3-nitroacetophenone **85** より Reissert 法により合成した ethyl 6-*n*-propylindole-2-carboxylate **84** と関連づけることにより証明した^{21,26)}。

この反応の特徴は、目的とするインドール誘導体の収率が、反応系中に存在する enolizable dicarbonyl compound の量に大きく左右されることで、ethyl acetoacetate **80** を用いた場合を例にとると、原料の EP 2-methoxy PH **34** の 8.8 倍を用いれば収率は 19.7% にとどまり、約 13 倍強を用いれば 56.1% となる。

一方、barbituric acid **87** や, diethyl malonate のように nonenolizable dicarbonyl compound の場合は反応せず、6-置換インドール成績体を与えないことをも確めた^{18,27)}。

Fig. 19

4.8. Advanced Fischer Indolization Product を用いた天然産インドール化合物の合成 一口に有機化学と言ってもその分野ははなはだ広い。著者は、著者らの属する薬学が有機化学の分野で受け持つべき分野はより fine な分野であろうと考えている。この観点から、著者らが合成に成功した 6-置換インドールから数種の天然産インドールを合成することは重要な意味を持つ。

Taylor ら²⁸⁾ は、アフリカ産の Annonaceae (パンレイン科) の植物である *Monodora tenuifolia* より 6-(3-methylbuta-1,3-dienyl) indole **88** を単離した。まず、本物質を標的化合物とし、先きに ethyl acetoacetate を用いて合成した indolyl acetoacetate 体 **82** を出発原料とし、これを酸分解してジエステル体 **89** とし、これを HCl・AcOH にて処理して部分加水分解を行って、6-インドール酢酸体 **90** とした。Rüchardt ら²⁹⁾ および Cohen ら³⁰⁾ は同時に、Ac₂O 中フェニル酢酸を pyridine-*N*-oxide で酸化すれば、好収率でベンツアルデヒドを与えると報告しているが、この方法を用いて 6-イ

ンドリール酢酸体 **90** を、アルデヒド体 **91** とした。このアルデヒド体 **91** は、以後常法通り、アセトンと縮合し、加水分解、ついで copper chromite³¹⁾ を用いて脱炭酸を行って α,β -不飽和ケトン体 **92** に誘導した後、Wittig 反応を行って目的とする天然物 **88** を合成した。この反応工程の途中、天然物 **88** 自体の NMR の解析では不明であったオレフィン部位に対する配位が、 α,β -不飽和ケトン体 **93** の NMR の解析で E-form であることを証明できたのは幸運であった。

次に、同じインドール酢酸体 **90** を出発原料とし、Šorm ら³²⁾ が Hepaticae に属する *Aneura pinguis* および *Riccardia sinuata* より得ている 6-(3-methyl-2-butenyl) indole³³⁾ **93** の合成を目論みた。

Brown ら³⁴⁾ は、ジボランの還元においては、エステル類よりカルボン酸の方が優先すると報告している。この方法を、インドール酢酸体 **90** に適用して、好収率でエステル・アルコール体 **94** に誘導した。このアルコール体 **94** よりインドリール・アセトアルデヒド体 **95** への

Fig. 21

誘導は、種々の試薬とその条件を検討したが、いずれの条件でも indolylaldehyde 体 **91** が副生したので、この indolylaldehyde 体 **91** の副生量が一番少ない CrO₃・pyridine を用いて行った。さらにここに得られる indolyl-

Fig. 20

acetaldehyde 体 **95** は不安定なため粗生成物のまま iso-propylidenetriphenylphosphorane と Wittig 反応を行い 6-propenyl 体 **96** とし、次いで加水分解、脱炭酸を経て目的とする 6-(3-methyl-2-butenyl)-indole **93** を合成した。本品は、Šorm より分与を受けた天然品のサンプルと完全に一致した。

5. メトオキシ基以外のオルト置換基を持つ Phenylhydrazone 類の Fischer Indolization

上記のように、*o*-位にメトオキシ基を有する PH 類は興味ある転位反応を起す。著者らは³⁵⁾、この事実よりメトオキシ基以外の置換基を *o*-位に持つ PH の FI を試みた。

5.1. Methylthio 基 EP 2-methylthio PH **97** を HCl-EtOH にて処理すると図 22 に示した結果を与える

Fig. 22

る。その反応成績体は mixture I **98** と mixture II **99** に示されるように、3位にクロル化を受けた生成物が多い点が特徴的である。さらに、この条件はメトオキシ基の場合には、*o*-C₆ abnormal FI が起こり、6-クロル体 **36** が主成績体として得られる条件であったにもかかわらず、6-クロル体 **36** も、*o*-C₆ abnormal FI の成績体である 5-クロル体 **42** も全く与えていないことは特筆に値する事実であろう。

一方、同じ EP 2-methylthio PH **97** を ZnCl₂-AcOH にて処理した場合は、HCl-EtOH の条件にて行った場合に比べて、より単純な結果を与えたが、やはり 5 位お

よび 6 位に置換基を有するインドールの生成は全く認められず、ethyl 3-methylthioindole-2-carboxylate **100** を比較的多量与えた。この 3-メチルチオ体 **100** の構造は、別途合成により確定したものであり疑いの余地はない。この物質の生成機構は、やはり中間体カチオン **102** を経て進行したものと考えているが、どのような理由で 2-methylthio PH **97** の場合には、C₃-置換インドール体を与え、2-methoxy PH **34** の場合には C₆-または C₆-置換インドール体を与えるのかは判明していない。

5.2. メチル基およびフェニル基の場合 EP 2-methyl PH **105** の場合には、メチル基の存在しない *o*-位に一方的に閉環して 7-methylindole 体 **106** のみを与える^{10b)}とする報告と、反応成績体の中には、メチル基のつけ根に閉環が起って生成したと考えられる 4-**107** または 5-**108** methyl 体も副成しているとの主張がある。このように文献上若干の混乱がみられるため、著者らも EP 2-methyl PH **105** の FI を追試し、そのインドール成績体部分³⁷⁾を高速液体クロマトグラフィーにて検討し、正常成績体 **106** 以外にかなりの量の 4-**107** または 5-**108** methyl 体³⁸⁾が生成しているのを確認した。

次に、フェニル基についてであるが、Fuses³⁹⁾は式 **109** で示す PH の FI を行て、フェニル基がインドールの 4 位に転位した生成物 **110** を得たと報告している。

Fig. 23

著者ら³⁵⁾は、EP 2-phenyl PH **111** の FI を試み、HCl-EtOH の条件下では、分離不能の複雑な混合物⁴⁰⁾を与えるが、ZnCl₂-AcOH を用いると、正常閉環体 **112** と、フェニル基の存在する *o*-位に閉環し、ついでフェニル基が 1,2-shift を起して生成したと考えられる 4-phenylindole 体 **113** とを与えることを見出した。

5.3. N¹H-および N¹-methyl-Phenylhydrazone におけるハロゲン FI は、原料の PH のフェニル核上に電子吸引基が存在すると、反応が進行し難くなり、より強い酸性条件や、反応温度としてより高温を必要とするようになる。EP 2-chloro PH **114** は sat. HCl-EtOH の条件下では反応せず原料回収に終るが、ZnCl₂-AcOH では容易に反応して *o*-C₆型の生成物を与える⁴⁶⁾。(表 3)

Starting Material (A)	Reaction Condition	Ref.	Normal Product (B) 7-sub.	Abnormal Indolic By-Product (C)			
				4-sub.	5-sub.	6-sub.	others
X=CH ₃ R=H 105	ZnCl ₂	10 b	as a sole product ?	—	—	—	—
	poly phosphoric acid	36	++ 106	4-107 or 5-108		—	—
	HCl-EtOH	35	++ 106	4-107 or 5-108 with others			
X=Ph R=H 111	ZnCl ₂ -AcOH	35	61.3 % 112	20.5 % 113	—	—	—
X=Cl R=H 114	HCl-EtOH	16	No Reaction				
	ZnCl ₂ -AcOH	16	63.9 % 115	—	14.7 % 42	—	—
X=Cl R=CH ₃ 116	HCl-EtOH	15 a	49.1 % 117	—	—	11.2 % 118	0.45 % 119 GC (+) 120 2.3 % 121 2.8 % 122
X=CF ₃ R=H 130	ZnCl ₂ -AcOH	35	25.2 % 131	—	—	—	—

119 X=Cl, Y=H, Z=Cl

120 X=H, Y=Cl, Z=Cl

121 X=H, Y=H, Z=H

122 X=H, Y=H, Z=Cl

一方著者らは、多くの PH の FI を試みている間に、PH のオルト位のうち 1 個が空いている限り、N¹ にメチル基を導入すると FI の反応が異常に促進されることを知った。たとえば pyruvic acid 2-chloro PH **116** は HCl-EtOH で処理しても、FI は起らず単にエステル化のみが起って EP 2-chloro PH **114** を与える⁴¹⁾ が、この N¹H-2-chloro PH **114** の N¹-Me 体にあたる EP N¹-methyl-2-chloro PH **116** は、同じ条件にて容易に FI が進行し、その結果 o-C₆ 型の異常成績体を与える^{15a)}。(表 3)

この N¹ 位へのメチル基の導入による FI の促進と言う関係は、2 個の o-位に置換基が存在する PH では全くみられず、反対に FI をはなはだ起り難くする。たとえば EP 2,6-dichloro PH **123** は ZnCl₂・AcOH にて容易に反応して図 24 の結果¹⁶⁾ を与える。しかるに、この PH **123** の N¹-methyl 体 **127** を ZnCl₂・AcOH を用いて処理しても、少量のインドール成績体を与えるのみで、大部分は原料のまま回収された⁴²⁾。ここで、この反

Fig. 24

応におけるインドール成績体は N¹-methyl 基がインドールの C₃ 位に転位した ethyl 5,7-dichloro-3-methylindole-2-carboxylate **129** であることを驚くべき事実として指摘しておきたい。現在、この 2 個の o-位に置換基をもつ PH の N¹ 位に methyl 基を導入したことに

よる効果は、閉環反応に不利な立体配位をとることを余儀なくされるためと推定しているが、正確な理由は、もう少し多くの証拠を集めた上で提出したいと考えている。

5.4. 電子吸引基 すでに述べたように電子吸引基をフェニル核上に持つ PH の FI では、強い酸強度の条件を必要とする。この代表例として CF_3 基を *o*-位に持つ PH 130 の FI を行ったが、予想したように HCl – EtOH を用いても反応は全く進行せず、 $\text{ZnCl}_2 \cdot \text{AcOH}$ においてもはなはだ反応の進行は遅いが、反応成績体は正常閉環体のみで、 CF_3 基のつけ根に閉環が進行したと思われる反応成績体は全く得られなかった。(表3)

以上のように、*o*-位に存在する置換基の性質が電子吸引性を帯びれば帯びる程、異常反応成績体の収率が減ることは注目に値する事実と考えている。

6. おわりに

本研究は、著者が1968年に千葉大学薬学部助教授として着任以来、村上泰興助手(現東邦大学薬学部教授)を中心として研究を続けてきたものであるが、現在研究は、若干迷路に入った感があり、“WHY”に答えられない実験事実を持ち過ぎた悩みがある。これらの解決には、原点に立戻って FI の機構は、果して求電子的な閉環や 3,3-sigmatropy のいずれかのみによるものか、または両者の機構の混合されたものであるのかを明らかにするのが最短距離であると考えている。この考えに従って、現在の研究方向は、各種の置換基を持つ N^1 , N^1 -diphenylhydrazones 類の閉環方向を明らかにする点に力を置いているが、この点についてはまた別の機会にまとめてみたいと考えている。

最後に、本研究は武田春樹、古瀬徳夫、(以上修士)、細谷勝弘、石川 勉、阿刀田(辰野)英子、吉田(植田)美代子、東条俊明(以上4年生として)の諸氏の努力の賜物である。特に advanced FI は古瀬君の努力によるところが大きい。これらの諸氏に敬意を表しつつ筆を置く。

(昭和55年1月7日受理)

文 献

- 1a) Fischer Indolization については、B. Robinson, *Chem. Rev.*, **63**, 373 (1963); *ibid.*, **69**, 227 (1969) に総説がある。
- b) Indole 自体の総説としては、R. J. Sundberg, “The Chemistry of Indoles”, Academic Press, New York, 1970; W. A. Remers, R. K. Brown, “Indoles” (ed. by W. J. Houlihan), Part I and Part II, Wiley-Interscience, New York, 1972 等があげられる。
- 2) E. Fischer, F. Jourdan, *Chem. Ber.*, **16**, 2241 (1883), E. Fischer, O. Hess, *Chem. Ber.*, **17**, 559 (1884), E. Fischer, *Lieb. Ann.*, **236**, 116, 126 (1886), E. Fischer, *Chem. Ber.*, **19**, 1563 (1886)
- 3) R. R. Phillips, *Organic Reaction*, **10**, 143 (1959)
- 4) 単離: T. Hata, Y. Sano, R. Sugawara, A. Matsumae, K. Kanamori, T. Shima, T. Hoshi, *J. Antibiot. Ser. A*, **9**, 141 (1956). 構造 J. S. Webb, D. B. Cosulich, J. H. Mowat, J. B. Patrick, R. W. Broschard, W. E. Meyer, R. P. Williams, C. F. Wolf, W. Fulmor, C. Pidacks, J. E. Lancaster, *J. Am. Chem. Soc.*, **84**, 3185, 3187 (1962). A. Tulinsky, *J. Am. Chem. Soc.*, **84**, 3188 (1962). 合成 F. Nakatsubo, T. Fukuyama, A. J. Cocuzza, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 8115 (1977). F. Nakatsubo, A. J. Cocuzza, D. E. Keely, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 4835 (1977)
- 5a) G. M. Robinson, R. Robinson, *J. Chem. Soc.*, **113**, 639 (1918); **125**, 827 (1924). 一般にこの機構は、Robinson mechanism と呼ばれているが、この機構の基本的な idea は Robinson らが提出した20年前に K. Brunner [*Ber.*, **31**, 1943 (1898)] によりすでに提唱されていた。この Brunner の論文はなぜか1957年 A. E. Abuzov, Y. P. Kitaev [*J. Gen. Chem. U.S.S.R.*, **27**, 2388 (1957)] によって指摘されるまで無視されていた。
- b) Robinson mechanism についてははなはだ多くの実験と討議がなされているが、現在にいたるも C–C 結合の生成する段階に対する決定的な証拠は提出されていない。この点については、稿を改めてまとめてみたいと考えている。
- 6) N. M. Przhevalskii, I. I. Grandberg, N. A. Klyuev, *Khim. Geterotsikl. Soedin* **1976**, 1065 [*Chem. Abstr.*, **86**, 15975w (1977)]; **1978**, 1349 [*Chem. Abstr.*, **90**, 86295t (1979)]
- 7) M. Hesse, “Indolalkaloide in Tabellen”, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, **1964**, 同 *Ergänzungs-werk*, **1968**
- 8) たとえば, G. R. Allen, Jr., C. Pidack, M. J. Weiss, *J. Am. Chem. Soc.*, **88**, 2536 (1966). 現在もこの系の研究は続いている。
- 9) R. B. Carlin, E. E. Fisher, *J. Am. Chem. Soc.*, **70**, 3421 (1948); R. B. Carlin, J. G. Wallace, E. E. Fischer, *ibid.*, **74**, 990 (1952); R. B. Carlin, G. W. Larson, *ibid.*, **79**, 934 (1957)
- 10a) R. B. Carlin, D. P. Carlson, *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 3606 (1957); R. B. Carlin, M. S. Moores, *ibid.*, **81**, 1259 (1959); R. B. Carlin, D. P. Carlson, *ibid.*, **81**, 4673 (1959); R. B. Carlin, M. S. Moores, *ibid.*, **84**, 4107 (1962); R. B. Carlin, A. J. Magistro, G. J. Mains, *ibid.*, **86**, 5300 (1964); R. B. Carlin, J. W. Harrison, *J.*

- Org. Chem.*, **30**, 563 (1965)
- b) R. B. Carlin, W. O. Henley, D. P. Carlson, *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 5712 (1957)
- 11) R. B. Carlin, *J. Am. Chem. Soc.*, **74**, 1077 (1952)
- 12) 石井 永, 村上泰興, 谷 昇平, 阿部和也, 池田仁三郎, 薬誌, **90**, 724 (1970)
- 13) H. J. Shine, "Aromatic Rearrangements", Elsevier Pub. Co., Amsterdam · London · New-York, **1967**, p. 126
- 14) C. K. Ingold, "Structure and Mechanism in Organic Chemistry", 2nd ed., Cornell Univ. Press, London, **1969**, p. 891; J. D. Roberts, M. C. Caserio, "Basic Principles of Organic Chemistry", W. A. Benjamin Inc., New York, N. Y., **1965**, p. 871; M. J. S. Dewar, "Molecular Rearrangements", Part I, ed., by Mayo, John Wiley and Sons, Inc., New York, **1963**, p. 295
- 15a) H. Ishii, Y. Murakami, Y. Suzuki, N. Ikeda, *Tetrahedron Lett.*, **1970**, 1181; H. Ishii, Y. Murakami, K. Hosoya, H. Takeda, Y. Suzuki, N. Ikeda, *Chem. Pharm. Bull.*, **21**, 1481 (1973)
- b) W. F. Gannon, J. D. Benigni, D. E. Dickson, R. L. Minnis, *J. Org. Chem.*, **34**, 3002 (1969)
- 16) H. Ishii, Y. Murakami, T. Furuse, K. Hosoya, N. Ikeda, *Chem. Pharm. Bull.*, **21**, 1495 (1973)
- 17) D. S. Tarbell, J. W. Wilson, *J. Am. Chem. Soc.*, **64**, 1066 (1942)
- 18) H. Ishii, Y. Murakami, H. Takeda, T. Furuse, *Chem. Pharm. Bull.*, **22**, 1981 (1974)
- 19) G. Pappalardo, T. Vitali, *Gazz. Chim. Ital.*, **88**, 1147 (1958) [*Chem. Abstr.*, **53**, 21877c (1959)]
- 20) F. F. Robinson, P. K. Brown, *Can. J. Chem.*, **42**, 1940 (1964)
- 21) H. Ishii, Y. Murakami, T. Furuse, K. Hosoya, H. Takeda, N. Ikeda, *Tetrahedron*, **29**, 1991 (1973)
- 22) 一般に, C₂ 位に置換基を持つ NH-indole 類の NMR においては, C₃ 位のプロトンは clear-cut な doublet (J=ca 2Hz) として観察され, これは D₂O 添加により sharp singlet になることにより容易に認識できる。
- 23) H. Ishii, Y. Murakami, T. Furuse, K. Hosoya, *Chem. Pharm. Bull.*, **27**, 346 (1979)
- 24) C. S. Barnes, K. H. Pausacker, C. I. Schubert, *J. Chem. Soc.*, **1949**, 1381
- 25) A. H. Milne, M. L. Tomlinson, *J. Chem. Soc.*, **1952**, 1381
- 26) H. Ishii, Y. Murakami, *Tetrahedron*, **31**, 933 (1975)
- 27) 石井 永, 石川 勉, 古瀬徳夫, 吉田(植田)美代子, 池田仁三郎, 村上泰興, unpublished results.
- 28) M. N. Nwaji, S. O. Onyiriuka, D. A. H. Taylor, *J. Chem. Soc. Commun.*, **1972**, 327
- 29) C. Rüchardt, S. Eichler, O. Krätz, *Tetrahedron Lett.*, **1965**, 233
- 30) T. Cohen, I. W. Song, J. H. Fager, *Tetrahedron Lett.*, **1965**, 237
- 31) W. A. Lazier, H. R. Arnold, *Org. Synth. Coll. Vol. 2*, 142 (1943)
- 32) V. Benešova, Z. Samek, V. Herout, F. Šorm, *Coll. Czech. Commun.* **1969**, 327
- 33) 本物質はすでに Plieninger らによって別途合成がなされていたものである。H. Plieninger, H. Sirowej, *Chem. Ber.*, **104**, 2027 (1971)
- 34) H. C. Brown, "Boranes in Organic Chemistry", Cornell University Press, New York, **1972**, p. 230
- 35) 石井 永, 阿刀田(辰野)英子, 東条俊明, 近藤洋子, 村上泰興, 第11回複素環討論会講演要旨集, 金沢, 10月, 1978年, 41頁
- 36) B. Heath-Brown, P. G. Philpott, *J. Chem. Soc.*, **1965**, 7185
- 37) 著者らの経験によれば, 一般に単にメチル基のみの位置異性体をカラムクロマトグラフィーにて分離するのは困難である。
- 38) 別途にそれぞれ合成した ethyl 4-(111) および 5-(112) methylindole-2-carboxylate は, 同一の retention time. を示すため確実な議論はできなかった。
- 39) R. Fusco, F. Sanniccolo, *Gazz. Chim. Ital.*, **106**, 85 (1976) [*Chem. Abstr.*, **85**, 142220a(1976)]
- 40) この反応成績体の混合物は, TLC 上多くの spot を示す。このうち, 著者らが, インドールの検出に用いている Ehlich 試薬 (*p*-dimethylamino-benzaldehyde in ethanolic hydrochloride) に対して陽性を示すものは3個であった。このうち2個は, ZnCl₂-AcOH を用いた FI にて得られるインドールに対応するが, 残る1個のものは微量のため精査不能であった。
- 41) J. T. Hewitt, *J. Chem. Soc.*, **59**, 209 (1881); H. N. Rydon, J. Tweddle, *J. Chem. Soc.*, **1955**, 3499
- 42) 石井 永, 萩原孝夫, 石川 勉, 池田仁三郎, 村上泰興, 第七回複素環討論会講演要旨集, 千葉, 10月, 1974年, 70頁