

インドール誘導体の研究 (第 11 報¹⁾) 3-Indolylacetonitrile 誘導体と二硫化炭素との反応

小林五郎, 松田芳郎, 夏木令子, 富永義則
長崎大学薬学部²⁾

Studies on Indole Derivatives. XI.¹⁾ Reactiones of 3-Indolylacetonitrile Derivatives with Carbondisulfide

GORO KOBAYASHI, YOSHIRO MATSUDA, REIKO NATSUKI, and YOSHINORI TOMINAGA
Pharmaceutical Faculty, University of Nagasaki²⁾

(Received September 11, 1970)

In the reaction of 3-indoleacetonitrile derivatives and carbon disulfide, indole derivatives without a substituent in 2-position afford ketenethioacetal derivatives (II) while those with carbonyl or carboxyl in 2-position form condensed thiopyrone ring, thiopyrano-[3,4-*b*]indole derivatives (III). Substitution of the methylthio group in these II and III compounds with amines was carried out. In the reaction of III and hydrazine hydrate, the product was a ring-cleaved 2-(2-hydrazinocarbonyl-3-indolyl)-3-hydrazino-3-mercaptoacrylonitrile (IX) whose treatment with ketone or aldehyde afforded a cyclized product, 4-cyano-3-mercaptopyrido[3,4-*b*]indole derivative. Treatment of IX with carbon disulfide and dimethyl sulfate resulted in the formation of a compound with a thiadiazole ring, 5-cyano-3-methylthio-1-oxo-1,3,4-thiadiazolo[2,3-*b*]harman (XV).

分子内にエナミン構造を持つインドール誘導体, 分子内に環状ベンジル型の活性メチレンを持つオキシインドール誘導体に, 無機塩基の存在下, 二硫化炭素, ジメチル硫酸を作用させ, dithiocarboxylate 誘導体, および ketenthioacetal 誘導体を合成し, その反応性について前報にて報告した.^{1,3)} 今回, 著者らは 3-indolylacetonitrile 誘導体に, 前報と同様, 二硫化炭素, ジメチル硫酸を作用させ, 2 位に置換基のない indole 誘導体の場合には, ketenthioacetal 誘導体 (II) を合成し, 2 位にカルボニル基, カルボキシル基を有する indole 誘導体より, インドール縮合環である thiopyrano[3,4-*b*]indole 誘導体 (III) を合成することができた. Thiopyrone 核の合成法は, 単環性, 多環性共に例が少なく, 特に多環性においては, Dijkman ら⁴⁾ が methyl phthalaldehyde などにローダニンを作用させ 2-thianaphthalene 誘導体を合成するといった 2, 3 の例を見る程度である. また, この化合物 III は, NaOH アルカリでジメチル硫酸を作用させることにより, ketenthioacetal 誘導体 (IV) に導くことができる. ここで得た化合物 II, III の methylthio 基とアミン類との置換反応を行ない, 若干の知見を得たので報告する.

3-Indolylacetonitrile 誘導体と CS₂ との反応

3-Indolylacetonitrile および 1-benzylino 3-cyanomethylindole に前報と同様の方法で ketenethioacetal 化を行なうと, それぞれ ketenethioacetal 誘導体である 2-(1-methyldithiocarbonyl-3-indolyl)-3-bis(methylthio)acrylonitrile (IIa) および 2-(1-benzyl-3-indolyl)-3-bis(methylthio)acrylonitrile (IIc) を合成することができた. 次に methyl 3-cyanomethylindole-2-carboxylate (Ic), ethyl-3-cyanomethylindole-2-carboxylate (Ib) および 3-cyanomethylindole-2-carboxylic acid N,N-dimethylamide (Ie) に CS₂, ジメチル硫酸を作用させると化合物 Ic, Id, Ie いずれからも mp 265° の同一化合物 (III) を得た. この化合物 III の元素分析値は C₁₃H₈O₁N₂S₂ で, infrared (IR) spectrum (KBr) において, 1670 cm⁻¹ に環状カルボニルの吸収を示し, 3280 cm⁻¹ に NH

1) 第 10 報: 小林五郎, 松田芳郎, 夏木令子, 富永義則, 薬誌, 90, 1251 (1970).

2) Location: Bunkyo-machi 4-14, Nagasaki.

3) 小林五郎, 古川 淳, 松田芳郎, 薬誌, 86, 1152 (1966).

4) a) D.J. Dijkman, G.I. Newbold, *J. Chem. Soc.*, 1951, 1213; b) *Idem, ibid.*, 1952, 13; c) J.v. Braun, K. Weissbach, *Chem. Ber.*, 62, 2416 (1929).

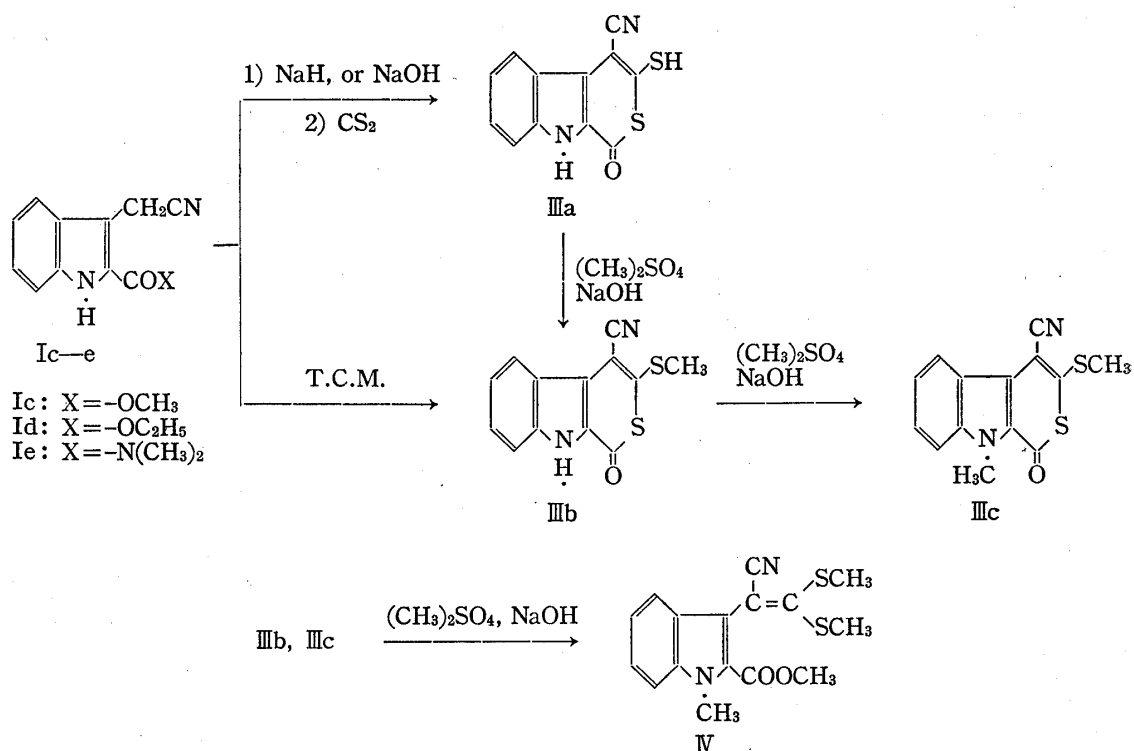


Chart 1

TABLE I

	mp (°C)	Yield (%)	Analysis (%)						NMR (CDCl ₃) ppm	IR (KBr) cm ⁻¹	UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ m μ (log ϵ)
			Calcd.			Found					
			C	H	N	C	H	N			
IIa	105	85	52.94	4.15	8.23	52.51	4.09	8.10	SCH ₃ 2.39 2.64 2.80	CN 2180	273 (4.23) 310 (4.29) 365 (4.26)
IIb	118	90	67.44	5.36	8.23	67.70	5.50	7.88		CN 2180	280 (4.06) 355 (4.09)
IV	108	65	57.65	4.85	8.43	57.65	4.81	8.40	NCH ₃ 4.25 OCH ₃ 3.90 SCH ₃ 2.26	CN 2200 CO 1710	230 (4.45) 298 (4.28)

TABLE II

	mp (°C)	Yield (%)	Analysis (%)						NMR (CDCl ₃) ppm	IR (KBr) cm ⁻¹	UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ m μ (log ϵ)
			Calcd.			Found					
			C	H	N	C	H	N			
IIIa	>300	97	55.82	2.34	10.85	56.10	2.51	10.80		NH 3340 CN 2210 CO 1670	290 (^a) 405 ()
IIIb	265	90	57.36	2.96	10.29	57.33	2.91	10.19	SCH ₃ 2.80	NH 3280 CN 2210 CO 1670	235 (4.27) 282 (4.17) 306 (4.21) 386 (3.87)
IIIc	215	80	58.74	3.52	9.79	58.58	3.43	9.75	NCH ₃ 4.25 SCH ₃ 2.75	CN 2200 CO 1670	236 (4.33) 300 (4.23) 398 (3.90)

a) Concentration is unknown because of being insoluble.

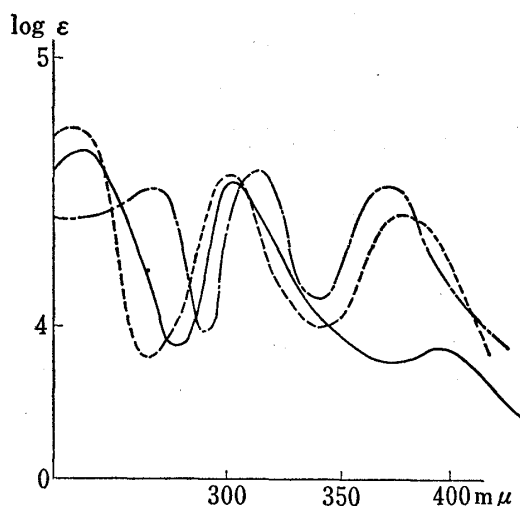


Fig. 1. Ultraviolet Spectrum of IIa, IIIc and IV

-----: IIa ———: IIIc : IV

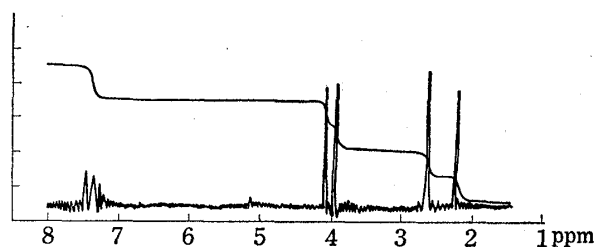


Fig. 2. Nuclear Magnetic Resonance Spectrum of IV

の吸収がある。Nuclear magnetic resonance (NMR) (CDCl_3) において、2.80 ppm に SCH_3 1 個の存在を示していることより、1-oxo-3-methylthio-4-cyanothiopyrano[3,4-*b*]indole (IIIb) の構造式を与えた。この化合物 IIIb は、NaOH 存在の下に trithiocarboxylic acid dimethylester (T.C.M.) を用いても合成することができる。

さらにこの IIIb をジメチル硫酸でメチル化すると、1-oxo-3-methylthio-4-cyano-thiopyrano[3,4-*b*]indole (IIIc) を好収量で得る。また、I に CS_2 を作用させた後、HCl 酸性とすると、1-oxo-3-mercapto-4-cyano-9H-thiopyrano[3,4-*b*]indole (IIIa) を得る。以上、 CS_2 および T.C.M. により合成した thiopyrano 誘導体 (IIIb, IIIc) を NaOH 存在下、ジメチル硫酸でメチル化を行なうと ketenethioacetal 誘導体である 2-(1-methyl-2-methoxycarbonyl-3-indolyl)-3-bis(methylthio)acrylonitrile (IV) を与えた。IV は IR spectrum で 1710 cm^{-1} にエステルの吸収を示し、ultraviolet (UV) spectrum は Fig. 1 に示すごとくである。また Fig. 2 に示すごとく NMR に

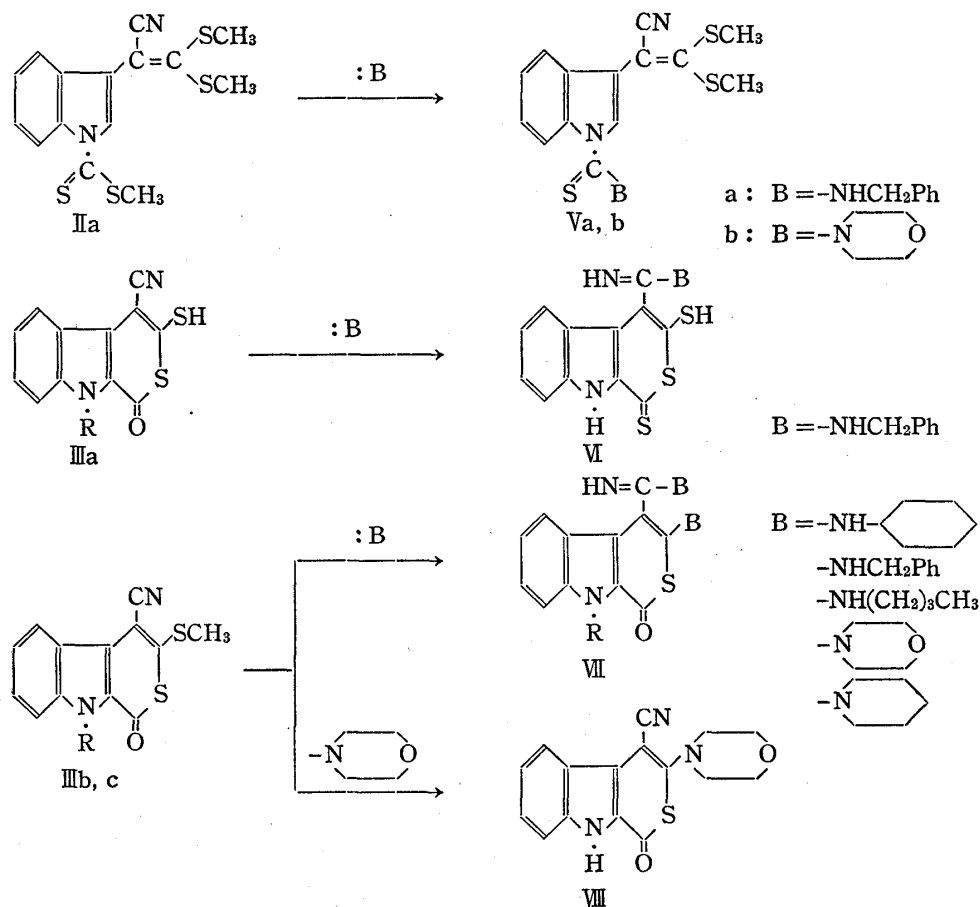


Chart 2

において $-\text{OCH}_3$, $>\text{NCH}_3$ を各 1 個と SCH_3 を 2 個の存在を明らかにしている (Chart 1, Table I, II, Fig. 1, 2 参照).

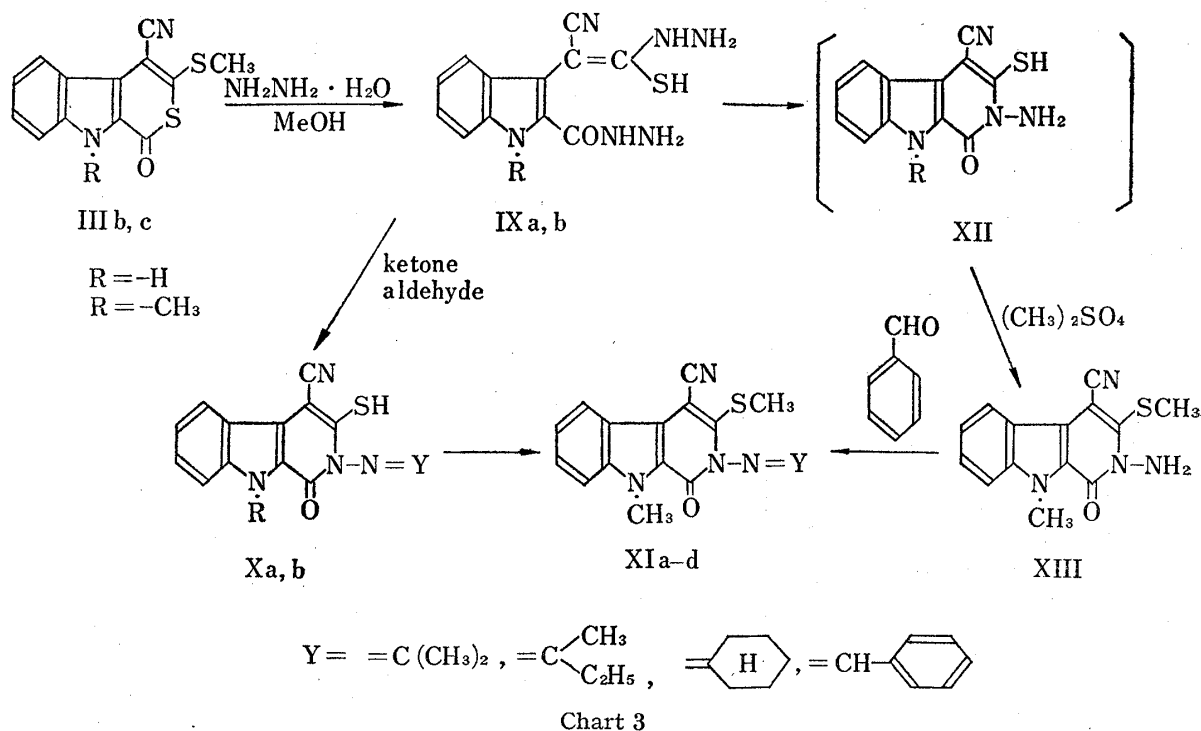
化合物 II, III とアミン類との反応

先に合成した IIa, IIb の methylthio 基とアミン類 (ベンジルアミン, モルホリン) との置換反応を行なうと, Gompper ら⁵⁾ も指摘していることであるが, この種の ketenethioacetal 類は反応性に乏しく, 置換生成物

TABLE III

: B	mp (°C)	Yield (%)	Analysis (%)						IR (KBr) cm ⁻¹	UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ m μ (log ϵ)	
			Calcd.			Found					
			C	H	N	C	H	N			
VI	-NHCH ₂ Ph	249	50	62.46	4.14	11.50	62.05	4.29	10.93	CO 1620 NH 3200	249 (4.50) 350 (3.78)
VIIa	-NH(CH ₂) ₃ CH ₃	221	90	64.84	7.07	15.13	64.72	7.44	14.82	3400 CO 1660	261 (4.59) 390 (4.13)
VIIb	-NHCH ₂ Ph	250	90	71.22	5.06	12.78	71.60	5.27	12.29	CO 1660	270 (4.33)
VIIc	-NH- 	146 149	85	66.05	7.54	12.33	66.15	7.62	12.31	CO 1640	240 ^{a)} 290 350
VIIId	- 	>280	70	58.59	6.09	13.02	59.05	6.04	13.04	CO 1610	238 (4.55) 262 (4.47)
VIIe	- 	>280	85	64.77	7.09	13.14	65.57	6.86	13.13	CO 1660	262 ^{a)} 400
VIIIf	-NHCH ₂ Ph (R: -CH ₃)	235	85	71.66	5.35	13.38	71.19	5.44	11.88	CO 1660	244 ^{a)} 267 360
VIIg	-  (R: -CH ₃)	>280	80	61.66	6.59	13.08	62.02	6.64	12.73	CO 1660	244 ^{a)} 267 360
VIII	- 	259	15	61.72	4.21	13.50	61.45	4.49	12.89	CN 2190 CO 1640	237 (4.40) 310 (4.37) 400 (3.67)

a) Concentration is unknown because of being insoluble.



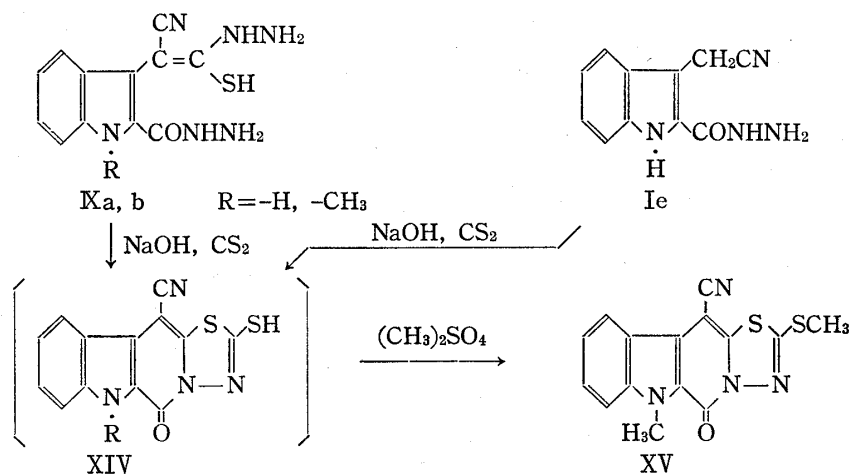
5) R. Gompper, W. Topfl, *Chem. Ber.*, **95**, 2801, 2871, 2881 (1962).

として, IIa の N-dithiocarboxylat 基の methylthio 基との交換生成物 (Va, b) のみを与えている. 次に, IIIa, b, c の mercapto 基および methylthio 基とアミン類との反応において, IIIa とアミン (ベンジルアミン) との反応においては, アミンが cyano 基に付加した 1-oxo-3-methylthio-4-benzylimino thiopyrano[3,4-b]indole (VI) を与え, IIIb, IIIc とアミン類 (第一級アミン: ベンジルアミン, シクロヘキシルアミン, *n*-ブチルアミ

TABLE IV

	mp (°C)	Yield (%)	Analysis (%)						NMR (TFAC) ppm	IR (KBr) cm ⁻¹	UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ m μ (log ϵ)
			Calcd.			Found					
			C	H	N	C	H	N			
Ka	267	95	47.05	4.61	27.44	47.51	4.77	27.08		CN 2200 CO 1630	245 (4.55) 300 (4.39) 330 (4.19)
Kb	261	80	51.65	4.67	27.80	51.74	4.73	26.88		CN 1990 CO 1630	246 (4.60) 300 (4.44) 338 (4.15)
Xa	282	95	60.80	4.08	18.91	60.87	4.17	18.77	C-CH ₃ 1.91	NH 3240 CN 2210 CO 1640	233 (4.50) 293 (4.41) 331 (4.07)
Xb	288	90	61.93	4.12	15.61	61.57	4.58	17.47		CN 2210 CO 1640	235 ^{a)} 294 335
XIa	282	70	62.95	4.97	17.28	62.70	4.87	17.42	NCH ₃ 4.25 SCH ₃ 2.7 C-CH ₃ 2.4, 2.5	CN 2210 CO 1660	234 (4.54) 289 (4.39) 293 (4.46)
XIb	153 154	70	63.89	5.36	16.56	63.72	5.21	16.24	NCH ₃ 4.25 SCH ₃ 2.55	CN 2210 CO 1660	234 (4.55) 283 (4.43) 293 (4.50) 350 (4.24)
XIc	174	85	65.92	5.53	15.38	66.02	5.40	15.45	NCH ₃ 4.30 SCH ₃ 2.78	CN 2200 CO 1660	240 (4.48) 283 (4.37) 293 (4.45) 342 (4.32)
XId	216	80	67.73	4.33	15.05	67.96	4.33	15.17	NCH ₃ 4.38 SCH ₃ 2.59	CN 2200 CO 1650	235 ^{a)} 295 348
XIII	233	90	59.15	4.26	19.71	59.18	4.34	19.51	NCH ₃ 4.30 SCH ₃ 2.70	NH 3230 3330 CN 2210 CO 1660	234 (4.41) 273 (4.24) 282 (4.30) 291 (4.34)
XV	280	80	55.23	3.09	17.17	54.95	3.32	17.01	NCH ₃ 4.30 SCH ₃ 2.90	CN 2200 CO 1680	238 ^{a)} 290 344

a) Concentration is unknown because of being unsoluble.



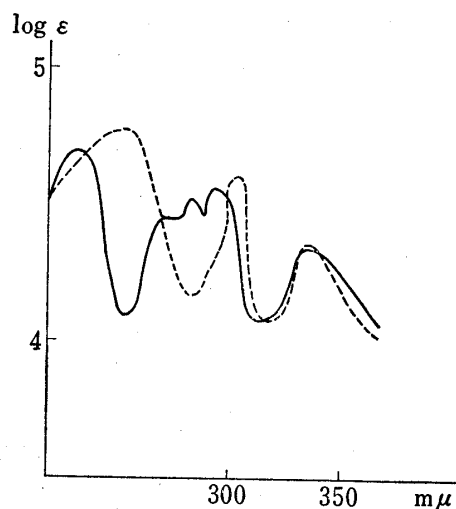


Fig. 3. Ultraviolet Spectrum of IXa and Xb

-----: IXa ———: Xb

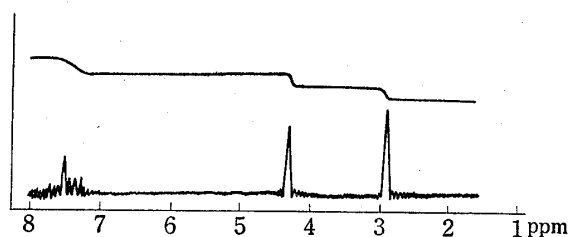


Fig. 4. Nuclear Magnetic Resonance Spectrum of XV

ン, 第二級アミン: モルホリン, ピペリジン) との反応においては, methylthio 基と交換反応を生じし, さらに cyano 基に付加した化合物 (VII) を得ることができた. ここで, モルホリンとの反応の際にのみ, methylthio 基とのみ交換反応を生じした 1-oxo-3-morpholino-4-cyanothiopyrano[3,4-*b*]indole (VIII) 得た (Chart 2, Table III 参照).

次に, IIIa, IIIb, IIIc にアミンとして, ヒドラジンヒドラートを作用させた場合には, 開環生成物 2-(2-hydrazinocarbonyl-3-indolyl 3-hydrazino-3-mercapto)-acrylonitrile (IXa, b) を得る. この開環生成物 IX にケトン類 (アセトン, メチルエチルケトン, シクロヘキサノン), アルデヒド類 (ベンズアルデヒド) を作用させると開環生成物 3-methylthio-4-cyano-pyrido[3,4-*b*]indole 誘導体 (X) を与え, この化合物 (X) をジメチル硫酸でメチル化すると 3-methylthio-4-cyano-pyrido[[3,4-*b*]indole 誘導体 (XI) を与える. また, 同様に IXa, IXb をメチル化すると 1-oxo-2-amino-3-methylthio-4-cyano-9-methyl-pyrido[3,4-*b*]indole (XIII) を与える. この化合物 (XIII) にベンズアルデヒドを作用させると, 前に得られた化合物 XId となる. IXa と Xb の UV spectrum を Fig. 3 に示す (Chart 3, Table IV, Fig. 3 参照).

次に, 開環生成物 IXa, b に NaOH 存在下, CS₂, ジメチル硫酸を作用させると, 縮合 thiadiazole 核を有する化合物 XV を好収量で得た. XV は, 別途合成として, If を NaOH 存在下, CS₂, ジメチル硫酸で同様に処理しても得られる. 化合物 (XV) の NMR は Fig. 4 に示す (Chart 4, Table IV, Fig. 4 参照).

実験の部

2-(1-Methyldithiocarbonyl-3-indolyl)-3-bis(methylthio)acrylonitrile (IIa) NaH (50%) 1.9 g を abs. T.H.F. に懸濁, Ia 1.5 g を加え, 20 min 還流, 次に CS₂ 2.3 g を加え, 4 hr 還流後, 溶媒を留去し, 氷水 30 ml を加え, ジメチル硫酸 4.7 g を攪拌の下に滴下, その後, 1 hr 攪拌し, 析出する結晶を吸引濾取, MeOH より再結晶 (Table I 参照).

2-(1-Benzyl-3-indolyl)-3-bis(methylthio) acrylonitrile (IIb) IIa と同様の方法 (Table I 参照).

1-Oxo-3-mercapto-4-cyano-9H-thiopyrano[3,4-*b*]indole (IIIa) 極少量の水に溶かした NaOH 2 g を D.M.S.O. 30 ml に加え, これに, Ia—c 4.28 g を加え, 1 hr 攪拌, 次に CS₂ 2.24 g を攪拌滴下後, 4 hr 攪拌を続ける. 反応液を氷水に注ぎ, HCl 酸性とし, 析出する結晶を吸引濾取, MeOH より再結晶 (Table II 参照).

1-Oxo-3-methylthio-4-cyano-9H-thiopyrano[3,4-*b*]indole (IIIb) a) NaOH 2 g を含む 30 ml の D.M.S.O. 溶液に I 4.2 g を加え, 1 hr 攪拌, 次に CS₂ 2.4 g を滴下し, 4 hr 攪拌, ついでジメチル硫酸 2.5 g を滴下し, 2 hr 攪拌後, 反応液に水を加え, 析出する結晶を吸引濾取, pyridine より再結晶. b) NaH (50%) 1.0 g を abs. T.H.F. に懸濁, Ic—e (0.01 mole) を加え 20 min 還流後, CS₂ 1.2 g を加え 4 hr 還流, ついで溶媒を留去し, 氷水 30 ml を加え, ジメチル硫酸 1.3 g を攪拌滴下, さらに 1 hr 攪拌し析出する結晶を吸引濾取. c) NaOH 2 g を含む D.M.S.O. 溶液に Ia—c (0.02 mole) を加え, 1 hr 攪拌, 次に, T.C.M. 2.7 g を攪拌滴下後, 4 hr 攪拌, 水を加え析出する結晶を吸引濾取 (Table II 参照).

1-Oxo-3-methylthio-4-cyano-9-methylthiopyrano[3,4-*b*]indole (IIIc) NaOH 2 g を含む 30 ml の D.N.S.O. 溶液に I 4.2 g を加え, 1 hr 攪拌, 次に, CS₂ 2.4 g 攪拌滴下後, 4 hr 攪拌, ついでジメチル硫酸 5 g を滴下, 4 hr 攪拌後, 水を加え析出する結晶を吸引濾取, CHCl₃ から再結晶 (Table II 参照).

2-(1-Methyl-2-methoxycarbonyl-3-indolyl)-3-bis(methylthio)acrylonitrile (IV) IIc 0.5 g を 0.2 g の NaOH を含む D.M.S.O. 溶液 10 ml に加え, 60° で加温の下に, ジメチル硫酸 0.4 g を加え, さらに加温の下に攪拌を続ける. 2 hr 後に水を加え析出する結晶を吸引濾取, MeOH より再結晶 (Table I 参照).

2-(1-Benzylaminothiocarbonyl-3-indolyl)-3-bis(methylthio)acrylonitrile (Va) IIa 1.8 g とベンジルアミン 0.6 g を MeOH 中, 1 hr 還流後, 溶媒留去, 残渣に水を加え, HCl 酸性とし, 析出する結晶を吸引濾取, MeOH から再結晶, mp 159°. 収量 90%. *Anal.* Calcd. $C_{21}H_{19}N_3S_3$: C, 61.61; H, 4.68; N, 10.29. Found: C, 61.31; H, 4.83; N, 9.99. IR (KBr) cm^{-1} : ν_{NH} 3300, ν_{CN} 2200. UV λ_{max}^{EtOH} $m\mu$ (log ϵ): 262 (4.52), 410 (4.44). NMR ppm ($CDCl_3$): 2.35 (3H, singlet, $-SCH_3$), 2.60 (3H, singlet, $-SCH_3$).

2-(1-Morphorinothiocarbonyl-3-indolyl)-3-bis(methylthio)acrylonitrile (Vb) IIa 1.8 g とモルホリン 0.5 g を MeOH 中 2 hr 還流後, 溶媒留去, 残渣に水を加え, HCl 酸性とし, 析出する結晶を吸引濾取, MeOH から再結晶, mp 138°, 収量 80%. *Anal.* Calcd. $C_{18}H_{19}ON_3S_3$: C, 55.52; H, 4.92; N, 10.79. Found: C, 55.75; H, 4.94; N, 10.48. IR (KBr) cm^{-1} : ν_{CN} 2205. UV λ_{max}^{EtOH} $m\mu$ (log ϵ): 280 (4.38), 344 (4.13).

1-Oxo-3-mercapto-4-benzyliminothiopyrano[3,4-*b*]indole (VI) IIIa 0.52 g とベンジルアミン 0.4 ml を EtOH 中 3 hr 還流後, 溶媒留去, 残渣に水を加え, HCl 酸性とし析出する結晶を吸引濾取, 酢エスで再結晶 (Table III 参照).

3-Methylthio-4-cyanothiopyrano[3,4-*b*]indole 類 (III) とアミン類との反応 (VII) IIIb, c 1 g とアミン類 (ベンジルアミン, *n*-ブチルアミン, シクロヘキシルアミン, モルホリン, ピペリジン) 1 ml を 150° で熔融 4 hr 冷後, 水を加え 10% HCl 酸性とし, 析出する結晶を吸引濾取, ピリジンまたは MeOH より再結晶.

3-Methylthio-4-cyanothiopyrano[3,4-*b*]indole 類 (III) のヒドラジンヒドレートによる開裂反応 (IXa, b)

IIIb, c 1 g とヒドラジンヒドレート 1 ml を 30 ml の MeOH 中 1/2 hr 還流. MeOH を留去し, 析出する結晶を MeOH より再結晶 (Table IV 参照).

IXa, b のケトン類, アルデヒド類による閉環反応 (Xa, b) IXa, b 1 mole とケトン類 (アセトン, メチルエチルケトン, シクロヘキサノン), アルデヒド (ベンズアルデヒド) 2—3 mole を MeOH 中, 1 hr 還流, 冷後, 析出する結晶を吸引濾取, メチル化は前法に従う. 再結晶は MeOH またはピリジンより行なう (Table IV 参照).

1-Oxo-2-amino-3-methylthio-4-cyano-9-methylthiopyrano[3,4-*b*]indole (XIII) NaOH (0.022 mole) を含む D.M.S.O. 溶液 30 ml に IXa, b (0.01 mole) を加え, 2 hr 攪拌, ジメチル硫酸 (0.012—0.022 mole) を攪拌滴下後, 水を加えて, 析出する結晶を吸引濾取, ピリジンより再結晶 (Table IV 参照).

XIII とベンズアルデヒドとの反応 XIII 0.25 g とベンズアルデヒド 0.11 g を MeOH 中, 1 hr 還流後, 溶媒留去, 残渣を MeOH より再結晶, これは, 前に得られた XIId と混融降下なく, IR, UV も一致した.

1-Oxo-3-methylthio-5-cyano-thiaziazolo(1,3,4)[3,2-*b*]carboline (XV) a) NaOH (0.022 mole) を含む D.M.S.O. 溶液 30 ml に IXa, b (0.01 mole) を加え 1/2 hr 攪拌後, CS_2 2.24 g を滴下, さらに 4 hr 攪拌後, ジメチル硫酸 2.5 g を滴下し, 1 hr 後に, 水を加え析出する結晶を吸引濾取, ピリジンより再結晶. b) NaOH 1 g を含む D.M.S.O. 溶液 30 ml に, I 4.1 g を加え, 1 hr 攪拌後 CS_2 4.8 g を滴下, ついで 4 hr 後に, ジメチル硫酸 5 g を滴下し, 2 hr 攪拌後, 水を加え析出する結晶を吸引濾取, ピリジンで再結晶 (Table IV 参照).

謝辞 終わりに, 元素分析を実施された馬詰久子氏, IR および UV スペクトルの測定をされた大渡優氏, NMR スペクトルの測定をされた太田和子氏に感謝の意を表します.