

インドール誘導体の研究 (第 20 報¹⁾) 3-[Cyano(methylthio)methylene]oxindole の合成とその反応について富永義則, 夏木令子, 松田芳郎, 小林五郎
長崎大学薬学部²⁾Studies on Indole Derivatives. XX.¹⁾ Synthesis and Reactions of
3-[Cyano(methylthio)methylene]oxindoleYOSHINORI TOMINAGA, REIKO NATSUKI, YOSHIRO MATSUDA, and GORO KOBAYASHI
Faculty of Pharmaceutical Sciences, Nagasaki University³⁾

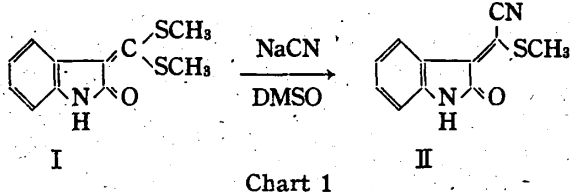
(Received February 9, 1973)

Application of sodium cyanide to 3-bis(methylthiomethylene)oxindole (I) afforded 3-[cyano(methylthio)methylene]oxindole (II), and the reaction of II with nucleophilic reagents such as amines and active methylene compounds gave the corresponding products formed by substitution of the methylthio group of II.

さきに著者らは 3-(bismethylthiomethylene) oxindole (I) を合成し, その methylthio 基の反応性, すなわち amine 類,³⁾ 活性メチレン類⁴⁾ との反応について報告してきた。

一般に ketenethioacetal 類の methylthio 基は活性の高い求核試薬類に対しては非常に反応性高く, 対応する置換生成物を与える。ところが cyano 基のような cyanoanion との置換反応については小林など^{5,6)} が報告しているにすぎない。そこで著者らは I と sodium cyanide との反応を試み相当する化合物を得, さらにその化合物

の反応性の検討を行なったので報告する。

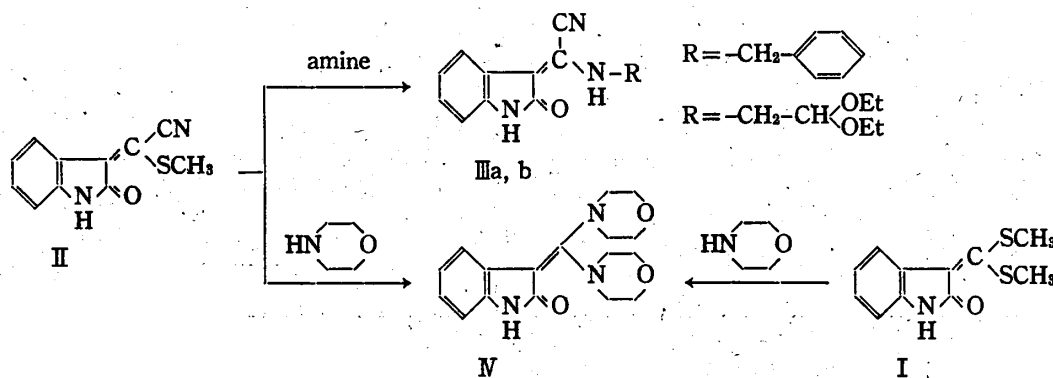


まず初めに, sodium cyanide との反応についてであるが, dimethyl sulfoxide (DMSO) 溶媒中, sodium cyanide を作用させると methylthio 基の一個が反応に関与した 3-[cyano(methylthio)methylene]oxindole (II) を 30% の収率で得ることができた。

一般に ketenethioacetal 類の一個の methylthio 基は容易に反応するが残りのもう一個の methylthio 基は反応性低く, 置換反応を生起させるためには前よりは強い条件が必要となってくる。しかし, 著者などは前報⁷⁾ で一個の methylthio 基を indolyl 基にした場合は比較的容易に反応することを報告している。著者らはこの点に着目し, II の化合物が電子吸引基として cyano 基を有することから反応性の検討を行なって見た。

Methylthio 基の反応の検討の際, 比較的容易に使用される amine 類との反応について行なって見た。II の化合物と一級 amine (benzylamine, aminoacetal) との反応に対応する amine 誘導体を得ることができた。しかし, 二級 amine である morpholine との反応では methylthio 基との置換ばかりでなく cyano 基との置換反応も生じた 3-dimorpholinomethyleneoxindole (IV) が得られた。この IV は I に過剰の morpholine を作用させて

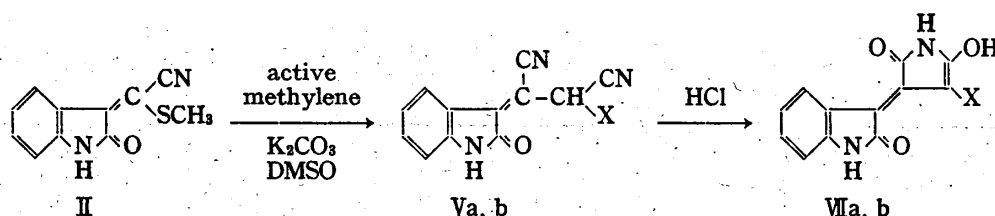
- 1) 第 19 報: 富永義則, 夏木令子, 松田芳郎, 小林五郎, 薬誌, 93, 1433 (1973).
- 2) Location: Bunkyo-machi, 1-14, Nagasaki.
- 3) 小林五郎, 古川 淳, 松田芳郎, 薬誌, 86, 1152 (1966).
- 4) 小林五郎, 古川 淳, 松田芳郎, 中村政記, 夏木令子, 薬誌, 87, 1044 (1967).
- 5) 小林五郎, 松田芳郎, 夏木令子, 富永義則, 薬誌, 92, 1468 (1972).
- 6) 小林五郎, 松田芳郎, 夏木令子, 上野精一, 薬誌, 93, 322 (1973).
- 7) 小林五郎, 古川 淳, 松田芳郎, 鷺田侑子, 薬誌, 87, 857 (1967).



得たものと混融降下なく、また赤外線吸収 (IR), 紫外線吸収 (UV) spectra も完全に一致した。このように cyano 基が置換反応に関与することは tetracyanoethylene の反応に類似しており興味あることである。⁸⁾

前記のように amine 類と容易に反応するならば他の求核試薬類との置換反応も生起する可能性がある。そこで、著者らは活性メチレン類との反応を試みてみた。II に DMSO 溶媒中、炭酸カリの存在下 methyl cyanoacetate を作用させると V を得るが、この化合物は非常に不安定で IR, UV spectra によって確認できたにすぎなかった。しかし、この V を塩酸で処理することによって安定な閉環生成物 (VI) にすることができた。この化合物 VI は元素分析, IR, UV, 核磁気共鳴 (NMR) spectra より決定した。また malononitrile の場合も同様の反応が生起する。

このように容易に methylthio 基と交換が起ることは化合物 II が種々の oxindole 誘導体の合成中間体として有用な化合物になると思われる。また ketenethioacetal の二個の methylthio 基を一個置換し残りの一個が最初の置換反応と同様位の緩和な条件で反応することは ketenethioacetal 類の親電子試薬としての有用性をさらに高めるものである。



実験の部

3-[Cyano(methylthio)methylene]oxindole (II) DMSO 30 ml に I 2.37 g と NaCN 2 g を少量の水にとかしたものを加え 10 min 常温にて攪拌。後、冷水 100 ml に注ぎ出し析出する赤色沈殿物を吸引ろ取。MeOH + benzene から再結晶 (Table I 参照)。

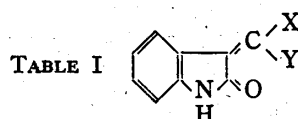
II と Amine 類との反応 II 1.1 g と amine 0.01 mole を MeOH 50 ml 中に加え 1 hr 加熱還流。溶媒留去後 10% 塩酸で酸性とし析出する黄色の沈殿物を吸引ろ取。MeOH から再結晶 (Table I 参照)。

3-(Dimorpholinomethylene)oxindole (IV) a) II 1.1 g と morpholine 1 g を MeOH 50 ml 中に加え 2 hr 加熱還流。溶媒留去後塩酸酸性とし、析出する白色の沈殿物を吸引ろ取。MeOH から再結晶。

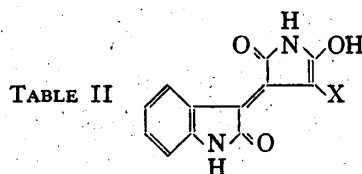
b) I 1.1 g と morpholine 1 g の混合物を水浴上で 2 hr 加熱、冷後過剰の amine を石油ベンジンで洗取。MeOH を加えしばらく放置、析出する結晶を吸引ろ取 (Table I 参照)。

II と活性メチレン類との反応 DMSO 50 ml 中に K_2CO_3 3 g, II 1.1 g, 活性メチレン類 0.01 mole を加え 4 hr 常温にて攪拌。後、氷水中に注ぎ、塩酸酸性とし析出する沈殿物を吸引ろ取 (この化合物は不安定のため再結晶不能)。この沈殿物を MeOH 30 ml にとかし、10% 塩酸 20 ml を加え 10 min 加熱還流。溶媒留去後析出する赤色結晶を吸引ろ取。MeOH または methylcellosolve から再結晶 (Table II 参照)。

8) B.C. Mckusick, R.E. Heckert, T.L. Cairns, D.D. Coffman, H.F. Hower, *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 2806 (1957).



	mp (°C)	Yield (%)	X	Y	Formula	Analysis (%)			IR (KBr) cm ⁻¹	UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ m μ (log ϵ)
						C	H	N		
	265	35	C N	SCH ₃	C ₁₁ H ₉ ON ₂ S	61.11 (61.17)	3.73 3.80	12.96 13.23	NH 3330 C N 2210 C O 1700	255(4.21) 260(4.26) 364(4.21)
IIIa	194	95	C N	NHCH ₂ -	C ₁₇ H ₁₃ ON ₄	74.16 (73.93)	4.76 4.70	15.26 14.79	NH 3320 C N 2225 C O 1670	280(4.15) 370(4.18)
IIIb	140	95	C N	NHCH ₂ CH()	C ₁₈ H ₁₉ O ₃ N ₃	63.73 (63.77)	6.36 6.57	13.95 13.70	NH 3220 C N 2220 C O 1655	280(4.12) 287(4.09) 368(4.13)
IV	>300	70			C ₁₆ H ₂₁ O ₃ N ₃	63.35 (63.53)	6.98 6.93	13.85 13.54	NH 3140 C O 1630	274(4.34) 360(4.21)



	mp (°C)	Yield (%)	X	Formula	Analysis (%)			IR (KBr) cm ⁻¹	UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ log ϵ
					C	H	N		
VIIa	>300	85	COOCH ₃	C ₁₄ H ₁₀ O ₅ N ₂	58.74 (58.67)	3.52 3.53	9.79 9.70	NH 3280 3160 C O 1690, 1700 1740, 1775	260(4.44) 330(4.07)
VIIb	>300	65	CONH ₂	C ₁₃ H ₉ O ₄ N ₃	57.56 (57.42)	3.34 3.40	15.49 15.43	NH 3470 3280 O C 1660 1690 1760	260 ^(a) 330 ^(a)

a) Concentration is unknown because of being insoluble.