

インドール誘導体の研究 (第 10 報¹⁾) Methyl Indole Dithiocarboxylate 類
の合成とアミン類との反応

小林五郎, 松田芳郎, 夏木令子, 富永義則
長崎大学薬学部²⁾

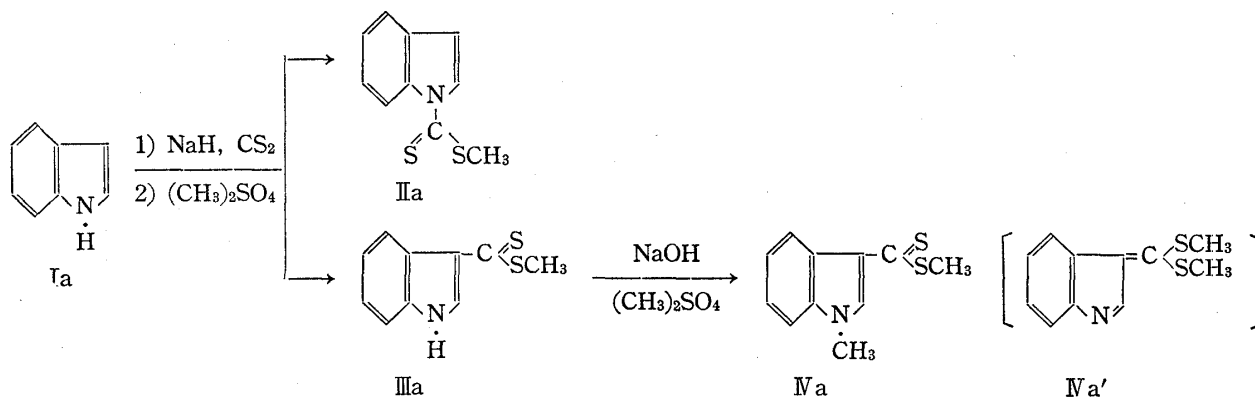
Studies on Indole Derivatives. X.¹⁾ Synthesis of Methyl Indole
Dithiocarboxylates and Reaction with Amines

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

(Received May 4, 1970)

Methylindole dithiocarboxylate derivatives were synthesized by the application of sodium hydride and carbon disulfide on indole derivatives, followed by treatment with dimethyl sulfate. Substitution reactions were carried out between methylthio group in these compounds and various amines to obtain various thioamide derivatives. Pyridazino-[4,5-*b*]indole derivatives were synthesized by the use of these reactions.

インドール誘導体に, THF 中, NaH と CS₂ を作用させ, ついで, ジメチル硫酸を作用させて, methyl indole dithiocarboxylate 誘導体を合成し, これらの化合物の methylthio 基と種々のアミン類との置換反応を行ない, 若干の興味ある知見を得ることができたので報告する. まず, indole (Ia) に NaH と CS₂ を作用させ, ついで, ジメチル硫酸を作用させると油状物質 (IIa) と mp 108° の化合物 (IIIa) を得た. この化合物 IIa, IIIa の元素分析値は共に, C₉H₉S₂N を与える. ここで, 化合物 IIIa は, F.P. Doyle ら³⁾ が 3-formyl indole に Willgerodt 反応を用いて合成した methyl indole-3-dithiocarboxylate, また, B. Oddo ら⁴⁾ が Grignard 反応を用いて合成したものと同一のものである. そこで, 化合物 IIa について検討した. 化合物 IIa は橙色の油状物質で, nuclear magnetic resonance (NMR) (TFAc) において, 2.7 ppm に SCH₃ の 3 個のプロトンが見られ, また, infrared spectrum (IR spectrum) (KBr) において, NH の吸収がないことから, indole の 1 位の NH に反応した化合物 methyl indole-1-dithiocarboxylate (IIa) と決定した. また, IIIa は dimethylsulfoxide (DMSO) 溶媒中, NaOH アルカリでジメチル硫酸を作用させると, 容易に N メチル化でき, methyl-1-methyl

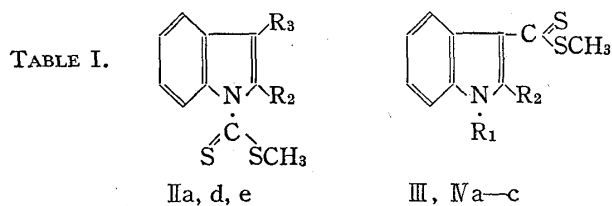


1) 第 9 報: 小林五郎, 古川 淳, 松田芳郎, 夏木令子, 薬誌, 90, 132 (1970).

2) Location; Bunkyo-machi, 1-14, Nagasaki.

3) F.P. Doyle, W. Ferrier, D.O. Holland, J. Chem. Soc., 1956, 2853.

4) B. Oddo, Q. Mingoa, Gazz. Chim. Ital., 56, 782 (1926) (C.A., 21, 1458 (1927)).



	R ₁	R ₂	R ₃	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		
IIa	—	H	H		60	57.97	4.38	6.76	57.55	4.51	6.62	—	269 (4.37) 300 (4.12) 340 (4.27)
II d	—	H	CH ₃	39	90	59.72	5.01	6.33	60.25	5.03	6.04	—	272 (4.28) 299 (3.99) 346 (4.21)
IIe	—	CH ₃	CH ₃	76—77	85	61.27	5.57	5.96	61.48	5.51	5.68	—	280 (4.00) 310 (4.10) 375 (3.73)
IIIa	H	H	—	107—108	15	57.97	4.38	6.76	57.95	4.54	6.82	ν_{NH} 3240 ^{a)}	268 (3.95) 322 (3.88)
IVa	CH ₃	H	—	109—110	80	59.72	5.01	6.33	60.22	5.20	6.18	—	272 (4.02) 326 (3.85) 380 (4.31)
IIIb	H	CH ₃	—	87	90	59.72	5.01	6.33	59.36	5.11	6.52	ν_{NH} 3380	274 (4.07) 320 (3.99)
IVb	CH ₃	CH ₃	—	132—133	85	61.27	5.57	5.96	60.91	5.58	6.15	—	220 (4.52) 270 (4.08) 320 (3.98)
IIIc	H	Ph	—	152—153	95	67.84	4.63	4.95	67.48	4.84	4.34	ν_{NH} 3460	298 (4.30)
IVc	CH ₃	Ph	—	188—189	90	68.67	5.08	4.71	68.59	5.15	4.40	—	285 (4.11) 320 (3.97) 382 (4.14)

a) broad

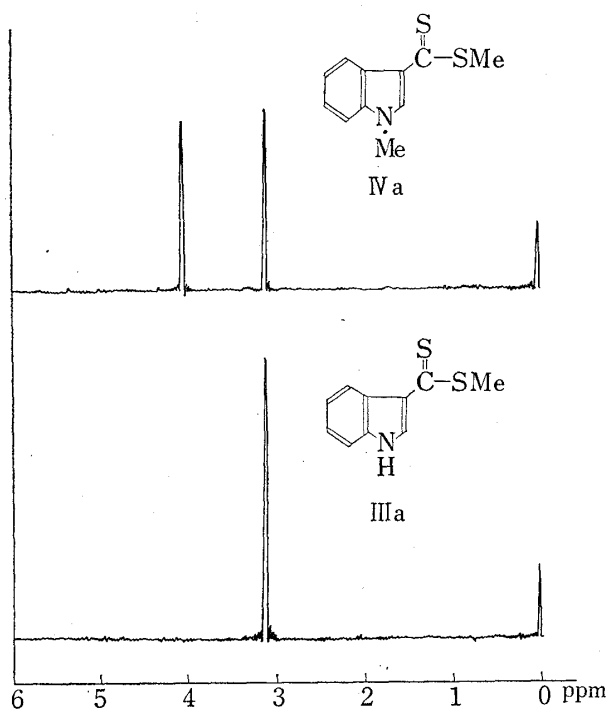


Fig. 1. Nuclear Magnetic Resonance Spectrum (TFAc) of IIIa and IVa

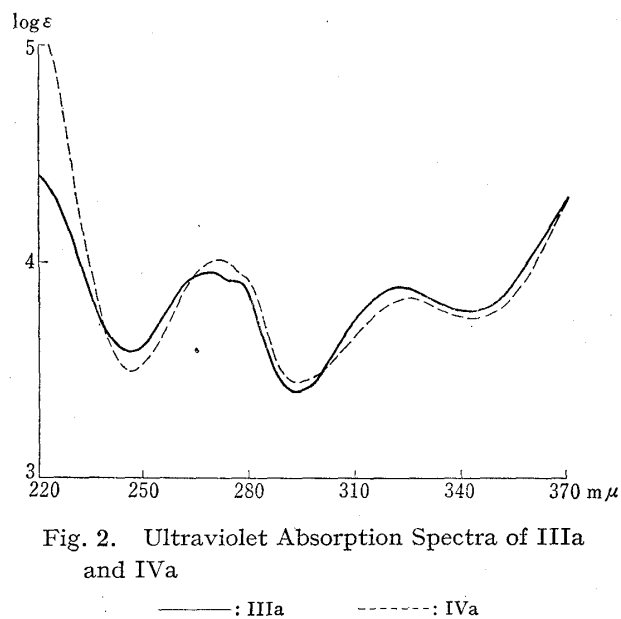


Fig. 2. Ultraviolet Absorption Spectra of IIIa and IVa

—: IIIa - - - - : IVa

indole-3-dithiocarboxylate (IVa) を与える. この化合物について, E.P. Doyle ら³⁾ は, indolenine 構造である IVa' を与えているが, Fig. 1 に示すごとく, IIIa の NMR (TFAc) において見られる 3.14 ppm の SCH₃ の 3 個のプロトンの他に, IVa の NMR (TFAc) においては, 4.09 ppm に NCH₃ の 3 個のプロトンが出現し, また, Fig. 2 に IIIa と IVa の ultraviolet spectrum (UV spectrum) を比較し, 明らかに IVa であると決定した (Chart 1, Table I, Fig. 1, 2 参照).

つぎに, indole 誘導体 Ib—e を NaH, CS₂, ジメチル硫酸で, 前述と同様に処理すると, 2 位に置換基を有する 2-methyl indole (Ib), 2-phenyl indole (Ic) の場合には, indole の 3 位に置換反応を生起して, methyl indole-3-dithiocarboxylate の誘導体 (IIIb, c) を与え, 3 位に置換基を有する 3-methyl indole (Id), 2,3-dimethyl indole (Ie) の場合には, 1 位に置換反応を生起して, methyl indole-1-dithiocarboxylate の誘導体 (IIId, e) を与えた. IIIb, c の N メチル化も前述と同様に容易である (Chart 2, Table I 参照).

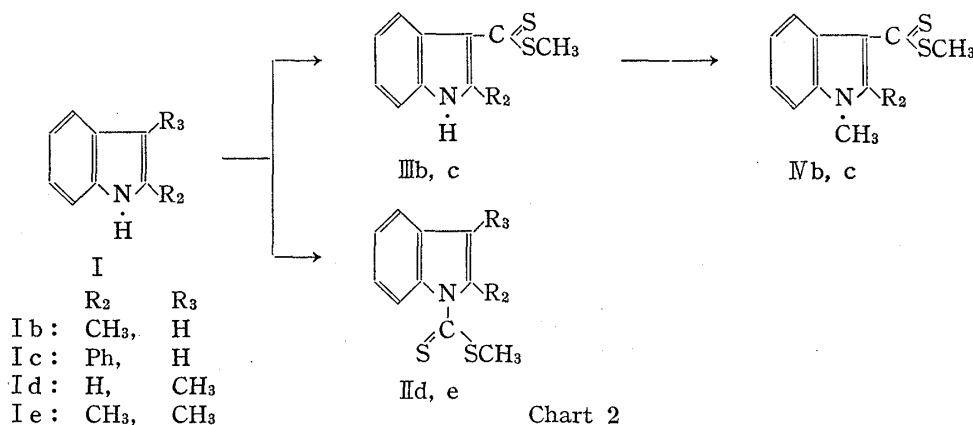


Chart 2

以上の結果に注目して, indole-2-carboxyhydrazide (If) に, 同様の処理をすると, 1-methylthiopyridazino-[4,5-*b*]indol-4-one (Va) を得ることができた. Va を前述と同様の方法でメチル化すると, 2 個のメチル基が導入された化合物 Vb を与えた. この化合物 Vb は, IR spectrum において 1640 cm⁻¹ にカルボニル基の吸収を示し, また, Fig. 3 に示すごとく, NMR において, 異なった 3 個のメチル基の存在を示していることより 1-methylthio-3-methyl-5-methylpyridazino-[4,5-*b*]indol-4-one である. ここで, この反応を DMSO 中, 常温で行なうと, 少量の Va を得るとともに, 大部分は N-bismethylthiomethyliden indole-2-carboxyhydrazide (VI) を得る. VI は, 無機塩基 (NaH) や有機塩基 (ベンジルアミン) を作用させると V になる (Fig. 3, Chart 3, Table II 参照). ここで, この種の pyridazino[4,5-*b*]indol-4-one の合成法としては, R.S. Staunton ら⁵⁾ が 3-benzyl-1-methylindole-2-carboxylic acid に phenylhydrazine を作用させることにより, 1,3-diphenyl-5-methylpyridazino[4,5-*b*]indol-4-one などを得ている. また, N.N. Suvorov ら⁶⁾ が 2-carbethoxy indole-3-carboxyaldehydrazine 誘導体より, 5-*H*-pyridazino[4,5-*b*]indole 類を合成している.

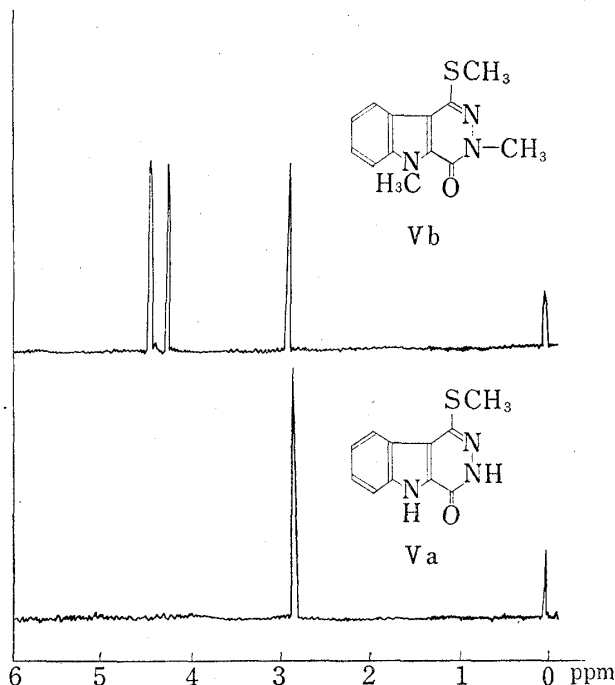


Fig. 3. Nuclear Magnetic Resonance Spectrum (TFAc) of Va and Vb

5) R.S. Staunton, A. Topham, *J. Chem. Soc.*, **1953**, 1889.

6) N.N. Suvorov, Zh. D. Ovchinnikova, E.M. Pereleni, Yu. Z. Sheinkev, *Khim. Geterotsikl. Soedin. Akad. Nauk. SSR*, **1965**, 926 (*C.A.*, **64**, 17588 (1966)).

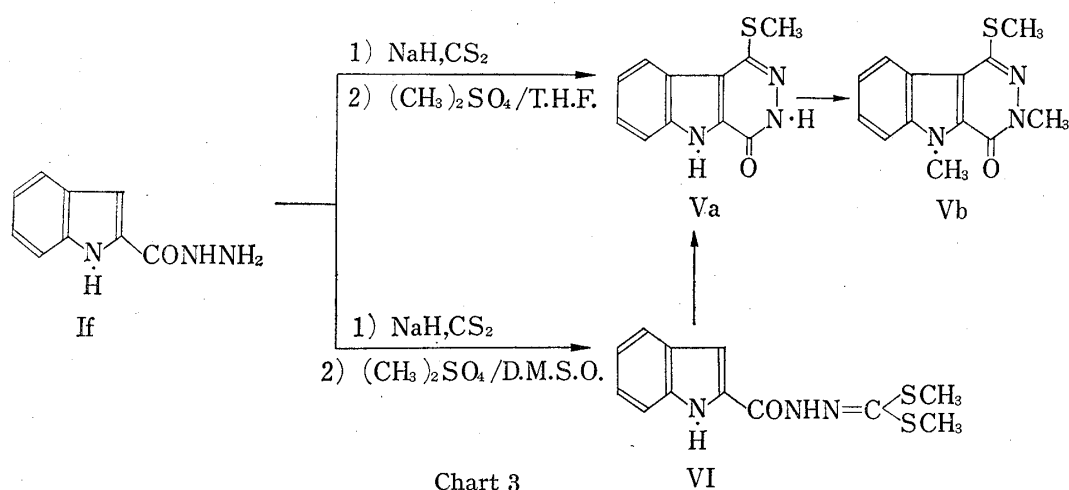


TABLE II.

TABLE II.

VI

Va, b

Analysis (%)

mp
(°C)

Yield
(%)

Calcd.

Found

IR (KBr)
cm⁻¹

UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$
m μ (log ϵ)

C

H

N

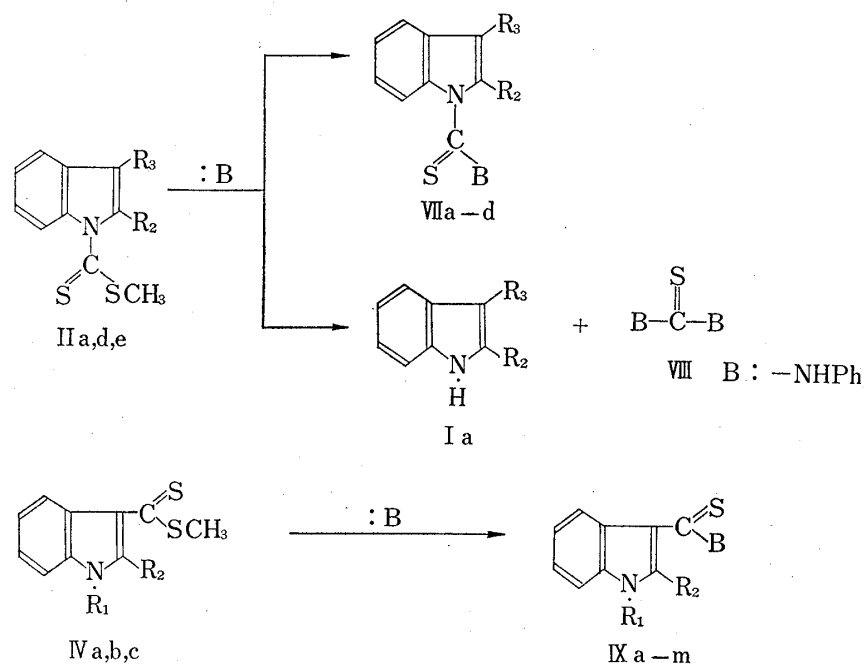
C

H

N

Va	195—196	60	57.14	3.92	18.18	57.25	3.83	18.69	ν_{NH} 3260	250 (4.11)
									3300	
VI	111—112	80	51.61	4.69	15.05	52.49	4.53	15.20	$\nu_{\text{C=O}}$ 1630	316 (4.57)
									ν_{NH} 3320	
Vb	183	80	60.22	5.05	16.21	60.41	5.21	16.17	—3340	318 (4.51)
									$\nu_{\text{C=O}}$ 1640	
										253 (4.77)
										330 ^{a)} (3.95)

a) broad

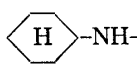
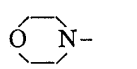
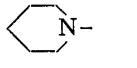
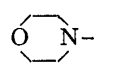
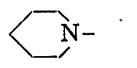


つぎに、以上で得られた methyl indole dithiocarboxylate 類とアミン類との反応を検討した。まず, methyl-indole-1-dithiocarboxylate 類 (IIa, d) と第一級アミン (アミノアセタール, ベンジルアミン), 第二級アミン (モルホリン) を作用させると indole-1-thiocarboxamide 類 (VIIa—d) を与えた。しかし, アニリンとの反応において, 文献既知の 1-indolethiocarboxanilide⁷⁾ を得ることができず, indole (Ia) とチオ尿素体 (VIII) を得た。

TABLE III. VII a—d

R ₃	B	mp (°C)	Yield (%)	Analysis (%)						IR (KBr) cm ⁻¹	UV λ _{max} ^{EtOH} mμ (log ε)	
				Calcd.			Found					
				C	H	N	C	H	N			
VIIIa	H	PhCH ₂ NH	72—73	60	72.16	5.30	10.52	71.67	5.12	10.45	ν _{NH} 3300	259 (4.39) 310 (4.06)
VIIIb	H	$\begin{array}{c} \text{EtO} \\ \text{EtO} \end{array} \text{>CHCH}_2\text{NH}$	123—124	70	61.63	6.90	9.58	61.22	6.92	9.39	ν _{NH} 3320	260 (4.37) 309 (4.10)
VIIIc	CH ₃	PhCH ₂ NH	90—91	90	72.84	5.75	9.99	72.69	5.86	9.76	ν _{NH} 3200	260 (4.37) 312 (4.09)
VIII d	CH ₃		139—140	90	64.60	6.20	10.76	64.73	6.22	10.28	ν _{CH} 2860 —2960	273 (4.37)

TABLE IV. IXa—m

R ₁	R ₂	B	mp (°C)	Yield (%)	Analysis (%)						IR (KBr) cm ⁻¹	UV λ _{max} ^{EtOH} mμ (log ε)	
					Calcd.			Found					
					C	H	N	C	H	N			
Ka	H	H	PhCH ₂ NH-	153		72.16	5.30	10.52	72.09	5.31	10.20	ν _{NH} 3280 3420	280 (4.16) 319 (4.09)
Kb	H	CH ₃	PhCH ₂ NH-	180—181	90	72.84	5.75	9.99	72.86	5.74	9.50	ν _{NH} 3230 3360	221 (4.59) 279 (4.27) 316 (4.04)
Kc	H	CH ₃		219—220	85	70.56	7.40	10.29	69.80	7.59	9.78	ν _{NH} 3220 3300	220 (4.60) 280 (4.34) 312 (4.14)
Kd	H	CH ₃		192—193	80	64.60	6.20	10.76	64.21	6.34	10.37	ν _{NH} 3200	223 (4.54) 286 (4.36)
Ke	H	CH ₃		196—197	85	69.74	7.02	10.85	69.87	7.00	10.58	ν _{NH} 3150	225 (4.49) 285 (4.31)
Kf	CH ₃	CH ₃	PhCH ₂ NH-	152—153	85	73.45	6.16	9.52	73.78	6.29	9.17	ν _{NH} 3220	223 (4.63) 280 (4.25) 315 (4.05)
Kg	CH ₃	CH ₃	HOCH ₂ CH ₂ NH-	124—125	80	62.89	6.50	11.28	62.58	6.56	11.01	ν _{NH} 3320	225 (4.55) 280 (4.23) 216 (4.04)
Kh	CH ₃	CH ₃		93	80	63.73	7.55	8.74	63.71	7.52	8.28	ν _{NH} 3300	225 (4.55) 280 (4.19) 318 (4.01)
Ki	CH ₃	CH ₃		169—170	80	65.67	6.61	10.21	65.34	6.59	9.69	—	226 (4.56) 289 (4.33)
Kj	H	Ph	PhCH ₂ NH-	153—154	75	72.16	5.30	10.52	72.09	5.31	10.20	ν _{NH} 3280	280 (4.16) 319 (4.09)
Kk	H	Ph		155—156	70	68.46	6.57	7.63	67.81	6.39	7.30	ν _{NH} 3320 3410	287 (4.36)
Kl	H	Ph		188—189	80	74.97	6.29	8.74	75.24	6.30	8.10	ν _{NH} 3300	239 (4.35) 295 (4.41)
Km	CH ₃	Ph	PhCH ₂ NH-	136—137	60	77.50	5.66	7.86	77.17	5.79	7.63	ν _{NH} 3380	280 (4.20)

7) E.P. Papadopoulos, S.B. Bedrosian, *J. Org. Chem.*, **33**, 4551 (1968).

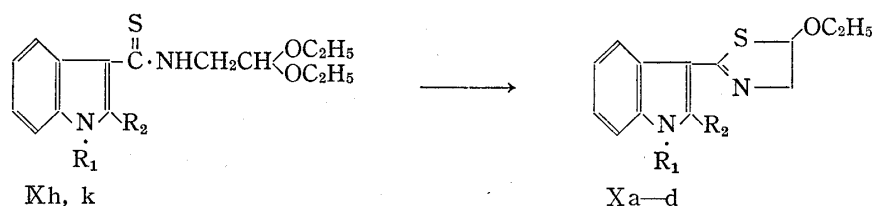
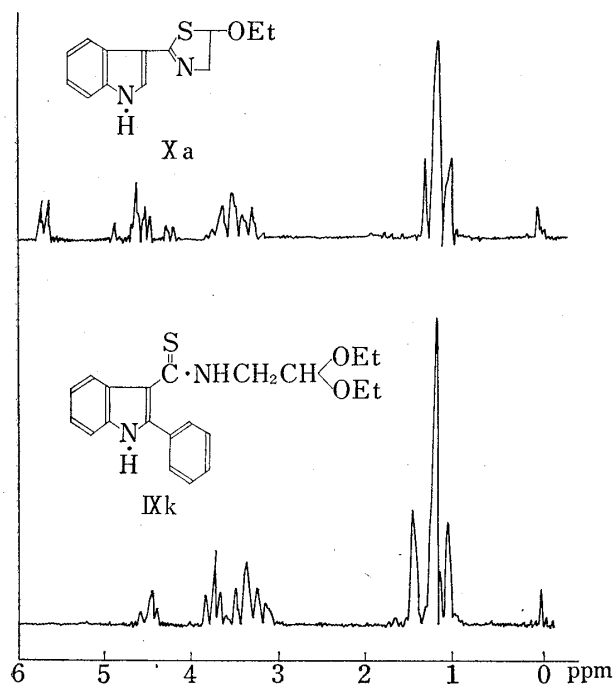


TABLE V. Xa—d

R ₁	R ₂	mp (°C)	Yield (°C)	Analysis (%)							IR (KBr) cm ⁻¹	UV λ _{max} ^{EtOH} mμ (log ε)
				Calcd.			Found					
				C	H	N	C	H	N			
Xa	H	H	158—159	50	63.40	5.73	11.38	63.02	5.66	11.13	ν _{NH} 3250	259 (4.26) 293 (4.24)
Xb	H	CH ₃	158—160	65	64.60	6.20	10.76	64.10	6.26	10.52	ν _{NH} 3250 ν _{N=C} 1590	221 (4.55) 280 (4.15) 290 (4.14)
Xc	CH ₃	CH ₃	120—121	70	63.73	7.55	8.74	63.71	7.52	8.28	ν _{N=C} 1590	223 (4.34) 330 (3.90)
Xd	H	Ph	240—241	40	70.79	5.63	8.69	70.27	5.64	8.30	ν _{NH} 3250	254 (4.26) 308 (4.12)

Fig. 4. Nuclear Magnetic Resonance Spectrum (CDCl₃) of IXd and Xa

この結果は他のアミン類との反応においても見られた。つぎに, indole-3-dithiocarboxylate 類 (IIIa—c, IVa—c) と第一級アミン (ベンジルアミン, アミノアセタール, シクロヘキシルアミン), 第二級アミン (モルホリン, ピペリジン) との置換反応においては, thioamide 類 (IXa—m) を与えた (Chart 4, Table III, IV 参照)。

つぎに, methylthio 基とアミノアセタールとの置換反応で得られた IXh—k を塩酸で処理すると, thiazoline 核を形成し, 3-(5-ethoxy-2-thiazoliny)-indole 類 (Xc, d) を与えた。また, IIIa, b とアミノアセタールとの反応は, thioamide 体の純物質の単離が困難で, 不純のまま, HCl 処理することにより, Xa, b を与えた (Chart 5, Table V 参照)。これらの化合物の IR spectrum では 1590 cm⁻¹ に -C=N- の存在を示し, NMR (CDCl₃) において, IXk と Xa を比較すると Fig. 4 に示すとおりで, IXk は 2 個のエチル基の存在を示し, Xa においては 1 個のエチル基の存在を示している (Fig. 4 参照)。

実験の部

Methyl Indole Dithiocarboxylate 類の一般合成法

indole 類 1 mole を加え, 水浴上 1/2 hr 加熱還流後, CS₂ 1.5—2 mole を加え 4 hr 加熱還流後, 溶媒を留去し, 残渣に水を加えベンゼンで抽出後の水層にジメチル硫酸 1.2 mole を攪拌の下に滴下する。1 hr 後, 反応液を CHCl₃ で抽出し, 芒硝乾燥後, 溶媒を留去し, 残渣を石油エーテルかメタノールで再結晶する。IIa の精製はアルミナクロマトグラフィーで行なった (Table I 参照)。

abs. T.H.F. を溶媒とし NaH 2 mole を懸濁化させ,

IIa の NMR (TFAc) δ : 7.1—8.9 (6H, multiplet, 2-H, 3-H, 5-H, 6-H, 7-H), 2.7 (3H, singlet, SCH₃).

Methyl Indole-3-dithiocarboxylate 類 IIIa—c の N-メチル化の一般法 Dimethylsulfoxide を溶媒とし, NaOH を少量の水に溶解して加え, 次に III 1 mole を加え 1/2 hr 攪拌後, ジメチル硫酸 1.2 mole を滴下, 滴下後 1 hr 攪拌し, 反応液を水に注ぎ析出する結晶を吸引濾取, MeOH で再結晶 (Table I 参照) IVa の NMR (TFAc) δ : 7.6—8.7 (5H, multiplet, 2-H, 4-H, 5-H, 6-H, 7-H), 4.09 (3H, singlet, NCH₃), 3.14 (3H, singlet, SCH₃).

1-Methylthiopyridazino[4,5-b]indole-4-one (Va) NaH 1 g を abs. T.H.F. 30 ml に懸濁化させ, If 1.7 g を加え常温で 1/2 hr 攪拌後, CS₂ 1 g を加え, 4 hr 還流, 溶媒留去後, 水を加えてジメチル硫酸 1.7 g を滴下, 1 hr 攪拌後析出する結晶を吸引濾取, MeOH より再結晶. Va のメチル化は常法にしたがう (Table II 参照). Va の NMR (TFAc) δ : 7.2—7.8 (4H, multiplet, 6-H, 7-H, 8-H, 9-H), 2.84 (3H, singlet, SCH₃). Vb の NMR (TFAc) δ : 7.6—8.4 (4H, multiplet, 6-H, 7-H, 8-H, 9-H), 4.4 (3H, singlet, NCH₃), 4.25 (3H, singlet, NCH₃), 2.87 (3H, singlet, SCH₃).

N-Bismethylthiomethylidenindole-2-carboxyhydrazide (VI) NaH 1 g を DMSO 30 ml に懸濁させ If 1.7 g を加え 1/2 hr 攪拌, 次に CS₂ 0.8 g を加え, 常温で 3 hr 攪拌後, ジメチル硫酸 1.7 g を滴下, 1 hr 後に反応液を水に注ぎ, 析出する結晶を吸引濾取, iso-PrOH より再結晶, NMR (CDCl₃) δ : 7.15—7.7 (5H, multiplet, 3-H, 4-H, 5-H, 6-H, 7-H), 2.6 (3H, singlet, SCH₃), 2.5 (3H, singlet, SCH₃) (Table II 参照).

VI から V の合成法 a) NaH 0.5 g を abs. T.H.F. 20 ml に懸濁させ, VI 1.2 g を加え 4 hr 還流後, 溶媒を留去し, 水を加えて HCl 酸性とし, 析出する結晶を吸引濾取, MeOH から再結晶. b) VI 1.2 g とベンジルアミン 0.6 g を MeOH 中 4 hr 還流, 冷後, 析出する結晶を吸引濾取, MeOH から再結晶. mp 196°, V との混融降下なし.

Methyl Indole-1-dithiocarboxylate (IIa) とアニリンとの反応 IIa 0.5 g とアニリン 0.5 g とを 170° で 4 hr 熔融, 冷後, HCl 酸性とし析出する結晶を吸引濾取, 乾燥後, アルミナクロマトグラフィーにかける. Benzene 流分は indole, MeOH 留分は anilinothiourea である.

N-Benzylindole-1-thiocarboxamide (VIIa) IIa 0.5 g とベンジルアミン 0.5 g を 130° で 6 hr 熔融, 冷後, HCl 酸性とし析出する結晶を吸引濾取, メタノールから再結晶 (Table III 参照).

N-(2-Ethoxyethyl)indole-1-thiocarboxamid (VIIa) IIa 0.5 g とアミノアセタール 0.5 g を沸騰水浴上 6 hr 加温, 冷後, HCl 酸性とし析出する結晶を吸引濾取, メタノールから再結晶 (Table III 参照).

Methyl 3-Methylindole-1-dithiocarboxylate (IIId) とアミン類との反応 IIId 1 mole とアミン類 (モルホリン, ベンジルアミン) 1.2—2 mole を CH₃OH 中, 還流 1 hr, 溶媒留去後 HCl 酸性とし析出する結晶を吸引濾取, iso-PrOH から再結晶 (Table III 参照).

Methyl 2,3-Dimethylindole-1-dithiocarboxylate (IIe) とアミン類 (ベンジルアミン, シクロヘキシルアミン) との反応 IIe 0.5 g とアミン 0.5 g を 150° で 6 hr 熔融, 冷後, 水を加え HCl 酸性とし CHCl₃ 抽出, 芒硝にて乾燥後, CHCl₃ 留去後アルミナクロマトグラフィーを行なう. 分離した結晶はそれぞれ 2,3-dimethylindole と, benzylaminothiurea, cyclohexylaminothiurea であり, 融点, IR spectrum, UV spectrum など一致する.

Methyl Indole-3-dithiocarboxylate 類 (IIIa—c, IVa—c) とアミン類との反応 IIIa—c, IVa—c 1 mole とアミン類 1.2—1.5 mole を 130° で 4 hr 熔融. 冷後水を加え HCl 酸性とし析出する結晶を吸引濾取, iso-PrOH または MeOH より再結晶 (Table IV 参照). IXd の NMR (CDCl₃) δ : 7.05—8.3 (9H, multiplet, 2-Ph, 4-H, 5-H, 6-H, 7-H), 4.27—4.40 (H, triplet, C-H), 3.1—3.9 (6H, multiplet, 2O-CH₂-, N-CH₂-), 0.85—1.15 (6H, triplet, 2CH₃).

3-(5-Ethoxy-2-thiazoliny)indole 類 (X) の一般合成法 Methyl indole-3-dithiocarboxylate 類 0.01 mole とアミノアセタール 0.012—0.015 mole とを直接 130° で 4 hr 熔融, 冷後水を加え HCl 酸性とし, 析出する結晶を吸引濾取, この結晶を 10% HCl 5 ml と MeOH 30 ml 中で, 2 hr 還流後, 溶媒留去, 冷後水を加え, NaOH アルカリ性とし析出する結晶を吸引濾取, MeOH から再結晶 (Table V 参照). Xa の NMR (CDCl₃) δ : 7.2—8.8 (5H, multiplet, 2-H, 4-H, 5-H, 6-H, 7-H), 5.5—5.8 (1H, quartet, 5'-H), 4.1—4.8 (2H, multiplet, 4'-CH₂), 3.1—3.8 (2H, quartet, O-CH₂), 1—1.4 (3H, triplet, -CH₃).

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 山口憲昭氏, 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.