インドール誘導体の研究 (第7報¹⁾) 2-Oxo-4-methylthio-
pyrano-[2,3-*b*]-indole 類の Diels-Alder 反応

小林五郎, 古川 淳, 松田芳郎, 夏木令子

長崎大学薬学部²⁾

Studies on Indole Derivatives. VII.¹⁾ Diels-Alder Reaction of
2-Oxo-4-methylthiopyrano-[2,3-*b*]-indole Derivatives

GORO KOBAYASHI, SUNAO FURUKAWA, YOSHIRO MATSUDA,
and REIKO NATSUKI

Pharmaceutical Faculty, University of Nagasaki

(Received December 23, 1967)

The Diels-Alder reaction of 4-methylthio-2-oxopyrano-[2,3-*b*]-indoles with maleic anhydride, dimethyl acetylenedicarboxylate, and maleic anilide afforded carbazole derivatives (II to V) (*cf.* Table I). The reaction of one of these products, IV with ethanolamine, diethylaminoethylamine, and aminoacetal gave the imide derivatives (VI) (*cf.* Table II). The reaction of IVb and morpholine gave V which was also obtained by the reaction of the indole compound with maleic anhydride. The reaction of one of the products, II, with amines gave the same imide derivatives (VI), and that of IIb and ethanolamine gave the products (VII and VIII) formed by substitution of the methylthio group.

α -ピロン類と無水マレイン酸, アセチレンジカルボン酸ジメチルエステルとの Diels-Alder 反応においてピロン核が diene としての作用を持っていることはすでに知られている。^{3,4)} 最近では H. Pliepinger 等が 3-oxo-pyrano-[3,4-*b*]-indole 類を用いて, インドール核に縮合した α -ピロン誘導体においても Diels-Alder 反応が生起することを報告している。⁵⁾ 著者は前報で合成した 2-oxo-4-methylthiopyrano-[2,3-*b*]-indole 類の反応性を吟味する一環として Diels-Alder 反応を行ない若干の興味ある知見を得たのでここに報告する。

2-Oxo-4-methylthiopyrano-[2,3-*b*]-indole 類とマレイン酸アニリド, 無水マレイン酸, アセチレンジカルボン酸ジメチルエステルとの反応 (chart 1. 参照) 2-Oxo-4-methylthio-9-methylpyrano-[2,3-*b*]-indole (Ib) とマレイン酸アニリドとを 150° で 15 hr, 熔融すると $C_{23}H_{25}O_4N_2S$ なる組成を持ち mp 277—8° の白色結晶 (IIb) 80% を得た。その IR (KBr) スペクトルには典型的な 5 員環イミドのカルボニルの吸収を 1710, 1770 cm^{-1} に持っている。さらにピリジンを用いた核磁気共鳴 (NMR) スペクトルについて検討することにより II の構造式を与えた。(Fig 1)

すなわち 2.6 ppm に S-メチルプロトン, 3.58 ppm に N-メチルプロトンの signal がみられ 3.7—4.1 ppm に multiplet に 4-proton に相当する signal と 4.7 ppm に triplet で 1 proton に相当する signal がみられる。3.7—4.1 ppm の部分の解析を行なうと ABX 型のピークを示していることは明らかである。また H_x はその隣りにある 2 個の H_a により triplet となり 4.7 ppm の signal に帰属できる。以上のことにより IIb は 2',3-ethano-

Fig 1. Nuclear Magnetic Resonance Spectra (Pyridine) of IIb

1) 第6報: 小林五郎, 古川 淳, 松田芳郎, 中村政記, 夏木令子, 薬誌, **87**, 1044 (1967).

2) Location: Bunkyo machi 4-23 Nagasaki.

3) Diels-Alder, Mueller, *Ann.*, **490** 257 (1931); Fried, Elderfield, *J. Org. Chem.*, **6**, 566 (1941).

4) *Organic Reaction*, **4**, 86.

5) H. Pliepinger, W. Müller, K. Weinerth, *Chem. Ber.*, **97**, 667 (1964).

2',1,2,3-tetrahydro-4-methylthio-9-methylcarbazole-(1,2,10,11)-tetracarboxylic acid N-phenylimide の構造を持つと思われる. Ia においては 2 mole のマレイン酸アニリドが反応した生成物 IIa と 1 mole のマレイン酸アニリドが付加すると同時に脱炭酸を伴って芳香化し安定なカルバゾール誘導体 III を生じた. つぎに I とアセチレンジカルボン酸ジメチルエステル, 無水マレイン酸とを DMF 中還流するとそれぞれ 1 mole が反応してカルバゾール誘導体 IV, V を得ることができた. (Table I 参照)

Chart 1

Diels-Alder 反応成績体とアミン類の反応 (chart 2 参照) II, IV をそのメチルチオ基とアミン類との交換を試み種々のアミン類との反応を行なった. まず IV と一級アミン類 (エタノールアミン, ジエチルアミノエチルアミン, アミノアセタール) との際にはジカルボン酸が反応に関与してイミド誘導体を与え, IVb と二級アミン (モルホリン) との反応では, $C_{16}H_{11}O_3NS$ なる組成を持ち, さきに無水マレイン酸との反応で得られた V との混融降下認められずさらに赤外線吸収 (IR) スペクトル, 紫外線吸収 (UV) スペクトルも一致することがわかった. つぎに II とアミンとの反応を検討した. すなわち IIb とエタノールアミンとの反応ではメチルチオ基が反応に関与した置換成績体 VII を与える. これは原料 IIb と類似の UV スペクトルを示すことにより明らかである. (Fig 2) さらにその際 $C_{15}H_9O_3N$ なる組成を有する mp 290° 以上の白色結晶 VIII が得られる. VIII の IR スペクトルには $1753, 1795, 1834\text{ cm}^{-1}$ に酸無水物のカルボニルの吸収を持ち, また UV スペクトルにおいては, さきに無水マレイン酸との反応で得られた V に類似することによりその構造式を与えている. (Fig 3)

また IIa とエタノールアミン, IIa,b とジエチルアミノエチルアミン, アミノアセタールとの反応ではさきに

Fig. 2. Ultraviolet Spectra (EtOH) of II and VII

Fig. 3. Ultraviolet Spectra (EtOH) of V and VIII

IV との反応で得られたイミド誘導体 VI にそれぞれ一致する物質を与える。すなわち II はメチルチオ基は反応に関与せず 1 分子の succinimide は解離し、残りの imide がアミノ交換するものと考えられる。(Table II 参照) ここに得られた UV スペクトルは別に Table III に総括した。

以上の結果より 2-oxo-4-methylthiopyrano-[2,3-*b*]-indole 類は、diene としての作用を示すことは明確である。すなわち 1,4 付加を行ない構造式 I に示す結合 b で開裂し、脱炭酸を伴い、II, III, IV, V の化合物を与える。著者はさきに (第 6 報¹⁾) I とアミン類、シアン酢酸メチルエステル、シアンソーダとの反応で化合物 I は結合 a, b で開裂することを明らかにすることができた。このように I は反応試薬と反応条件により作用部位の異なる興味ある事実を究明することができた。また I が Diels-Alder 反応を容易に生起するという事実は、2-エトオキシインドール (IX) とアセチレンジカルボン酸ジメチルエステルとの反応⁴⁾ でインドールの 2 位のエトオキシ基が脱離することなく付加して X を得ていることと比較して興味ある点である。(Chart 3)

6) H. Plieninger, D. Wild, *Chem. Ber.*, **99**, 3070 (1966).

Chart 3

No.	R	mp (°C)	Yield (%)	Analysis (%)						IR (KBr) cm ⁻¹
				Calcd.			Found			
				C	H	N	C	H	N	
IVa	H	129—130	60	62.00	4.59	4.25	61.86	4.47	4.09	$\nu_{\text{C=O}}$ 1690, 1723 $\nu_{\text{N-H}}$ 3410
IVb	CH ₃	155—156	70	62.97	4.99	4.08	62.86	4.64	4.09	$\nu_{\text{C=O}}$ 1723, 1708

No.	R	mp (°C)	Yield (%)	Analysis (%)						IR (KBr) cm ⁻¹
				Calcd.			Found			
				C	H	N	C	H	N	
IIa	H	175—176	40	69.78	4.35	7.88	69.22	4.03	8.02	$\nu_{\text{C=O}}$ 1705, 1760 $\nu_{\text{N-H}}$ 3380
IIb	CH ₃	277—278	80	70.19	4.60	7.67	69.64	4.36	7.48	$\nu_{\text{C=O}}$ 1710, 1765
III	H	>280	10	70.38	3.94	7.82	69.71	3.72	7.84	$\nu_{\text{C=O}}$ 1695, 1736, 1761 $\nu_{\text{N-H}}$ 3375

実験の部

2',3-Ethano-2',1,2,3-tetrahydro-4-methylthiocarbazole-1,2;10,11-tetracarboxylic Acid Bis(N-phenylimide)(IIa) と 4-Methylthiocarbazole-1,2-dicarboxylic Acid N-Phenylimide (III) Ia を 0.5 g (1 mole) と マレイン酸アニリド を 0.75 g (2 mole) を 10 ml の DMF 中、6 hr 還流する。DMF 減圧留去し、残渣に水を加えて CHCl₃ 抽出、芒硝で乾燥後、CHCl₃ 留去。残渣を Benzene に溶解し、アルミナクロマトグラフィーを行なう。Benzene 留分より得られる結晶をアセトンより再結晶すると III を得る。Acetone 留分より得られる結晶をアセトンより再結晶すると IIa を得る。(Table I 参照)

2',3-Ethano-2',1,2,3-tetrahydro-4-methylthio-9 methylcarbazole-1,2;10,11-tetracarboxylic Acid Bis(N-phenylimide) (IIb) Ib 0.5 g (1 mole) を マレイン酸アニリド 1.2 g (3 mole) と 150° にて 15 hr 溶融する。冷後析出する結晶を MeOH で洗浄し、アセトン-MeOH で再結晶。(Table I 参照)

4-Methylthio-9-methylcarbazole-1,2-dicarboxylic Acid Anhydride (V) 1) Ib 0.5 g (1 mole) と無水マレイン酸 0.6 g (3 mole) を 10 ml の DMF 中, 12 hr 還流する. その後 DMF を留去し, 暗赤色泥状の残渣に MeOH を加え, 不溶の結晶を吸引濾取し DMF より再結晶する. 収量: 30%. 2) IVb 0.3 g とモルホリン 2 ml を 130° で 7 hr 加温冷後反応液を氷水中に注ぎ HCl 酸性として析出する結晶吸引濾取, DMF より再結晶. 収量 4.88. 20%. mp 240—241° *Anal.* Calcd: $C_{16}H_{11}O_3NS$: C, 64.64; H, 3.73; N, 4.71. Found: C, 64.69; H, 3.59; N, IR (KBr) cm^{-1} $\nu_{C=O}$ 1750, 1810, 1860.

Dimethyl-4-methylthiocarbazole-1,2-dicarboxylate (IVa) Ia 0.5 g (1 mole) をアセチレンジカルボン酸ジメチルエステル 0.31 g (1 mole) と 10 ml の DMF 中 10.5 hr 還流する. その後 DMF 留去. 残渣に水を加え $CHCl_3$ 抽出, 芒硝にて乾燥. $CHCl_3$ 留去. 残渣 Benzene にとかしアルミナクロマトグラフィーを行なう.

TABLE II.

No.	R	R'	mp (°C)	Yield (%)	Analysis (%)						IR (KBr) cm ⁻¹
					Calcd.			Found			
					C	H	N	C	H	N	
Va	H	-(CH ₂) ₂ OH	213—215	70	62.57	4.32	8.59	61.94	4.29	8.55	$\nu_{C=O}$ 1690, 1746 ν_{N-H} 3440
Vb	H	-(CH ₂) ₂ N $\begin{smallmatrix} Et \\ Et \end{smallmatrix}$	183—185	80	66.12	6.08	11.02	66.14	6.07	10.87	$\nu_{C=O}$ 1685, 1742 ν_{N-H} 3360
Vc	H	-CH ₂ CH(OEt) ₂	210	60	63.31	5.57	7.03	62.74	5.23	7.21	$\nu_{C=O}$ 1690, 1750 ν_{N-H} 3350
Vd	CH ₃	-(CH ₂) ₂ OH	258	70	63.52	4.74	8.23	63.29	4.62	8.26	$\nu_{C=O}$ 1686, 1745 ν_{N-H} 3490
Ve	CH ₃	-(CH ₂) ₂ N $\begin{smallmatrix} Et \\ Et \end{smallmatrix}$	153—155	60	66.82	6.37	10.63	67.05	6.27	10.68	$\nu_{C=O}$ 1690, 1746
Vf	CH ₃	-CH ₂ CH(OEt) ₂	191—192	70	64.06	5.87	6.79	63.69	5.61	7.30	$\nu_{C=O}$ 1697, 1746

Yield は IV から合成した場合の Yield である.

TABLE III.

No.	R ₁	R ₂	UV (EtOH) λ_{max} (log ϵ)				
			265 (3.95)	287 (3.89)	298.5 (3.87)	372 (4.00)	
IIa	H	$-SCH_3$					
IIb	CH_3	$-SCH_3$	275.5 (4.07)	290 (4.04)	302 (3.93)	380* (3.66)	401 (3.72)
VI	CH_3	$-NHCH_2CH_2OH$	224 (4.70)	247 (4.36)	263 (4.27)	290 (4.39)	356 (4.24)
							410 (3.94)

and

No.	R ₁	R ₂	UV (EtOH) λ _{max} (log ε)					
			231	256	279	321.5	369	
IVa	H	-SCH ₃	(4.39)	(4.45)	(4.54)	(4.15)	(3.92)	
IVb	CH ₃	-SCH ₃	230.7	260	263	310*	320	368*
			(4.47)	(4.69)	(4.69)	(4.19)	(4.24)	(3.82)
V	CH ₃	-SCH ₃	244.5	272.5	294	365	420	
			(4.38)	(4.51)	(4.65)	(4.02)	(3.78)	
VIII	CH ₃	H	248	265	285	293	310	346
			(4.32)	(4.22)	(4.29)	(4.35)	(3.92)	(4.11)
								410
								(3.67)

No.	R ₁	R ₂	UV (EtOH) λ _{max} (log ε)					
			241	290	320*	374	425*	
III	H	-Ph	241	290	320*	374	425*	
VIa	H	-CH ₂ CH ₂ OH	240	264.5*	287.5	320	370	412*
			(4.54)	(4.52)	(4.69)	(3.69)	(3.91)	(3.74)
VIa	H	-CH ₂ CH(OC ₂ H ₅) ₂	241	265*	288	324*	372	415*
			(4.48)	(4.46)	(4.66)	(3.63)	(3.86)	(3.71)
VIa	H	-CH ₂ CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	240	265*	288	320*	370	415
			(4.49)	(4.46)	(4.62)	(3.75)	(3.88)	(3.72)
VIb	CH ₃	-CH ₂ CH ₂ OH	243	265	295	320*	370	420
			246	253.5	277*	284	330	
			(4.38)	(4.41)	(3.99)	(4.02)	(4.38)	
VIb	CH ₃	-CH ₂ CH(OC ₂ H ₅) ₂	243.5	265	244.5	322*	374	420
			(4.54)	(4.53)	(4.71)	(3.70)	(3.84)	(3.73)

* shoulder

Benzene 留分より得られる結晶を EtOH より再結晶. (Table I 参照)

Dimethyl-4-methylthio-9-methylcarbazole-1,2-dicarboxylate (IVb) Ib 0.5 g とアセチレンジカルボン酸ジメチルエステル 0.3 g (1 mole) を 10 ml の DMF 中 3 hr 還流する. その後 DMF 留去し, 析出する結晶を MeOH より再結晶. (Table I 参照)

4-Methylthio-carboazole-1,2-dicarboxylic Acid N-2-Hydroxyethylimide (VIa) 1) IIa 0.25 g をエタノールアミン 1 ml と 150° で 8 hr 加温後, 水で希釈し, HCl 酸性として酢エス抽出, 芒硝にて乾燥後, 酢エス留去, 残渣アセトンにとかしアルミナクロマトグラフィーを行なう. アセトン留分より得られる黄色結晶を MeOH より再結晶. 収量: 30%. 2) IVa 0.5 g をエタノールアミン 0.4 g (4 mole) と 10 ml の DMF 中 9 hr 還流する. その後 DMF 留去, 残渣を MeOH より再結晶. (Table II 参照)

4-Methylthio-carboazole-1,2-dicarboxylic Acid N-Diethylaminoethylimide (VI-b) 1) IIa 0.2 g とジエチルアミノエチルアミン 1 ml を 10 ml の DMF 中, 6 hr 還流する. その後, DMF 留去し残渣に水を加えて CHCl₃ 抽出, 芒硝にて乾燥後 CHCl₃ 留去, 残渣を Benzene にとかしアルミナクロマトグラフィーを行なう. Benzene 留分より得られる結晶, MeOH より再結晶収量: 30%. 2) IVa 0.2 g をジエチルアミノエチルアミン 0.5 g

と 10 ml の DMF 中 10 hr 還流する。その後、DMF 留去し、残渣を MeOH より再結晶する。(Table II 参照)

4-Methylthiocarbazole-1,2-dicarboxylic Acid N-Diethoxyethylimide (VIc) 1) IIa 0.3 g (1 mole) とアミノアセタール 0.5 g (4 mole) を DMF 中 5.5 hr 還流する。その後 DMF 留去析出する結晶を MeOH より再結晶。収量：40%。2) IVa 0.4 g (1 mole) とアミノアセタール 0.64 g (4 mole) を DMF 中 9 hr 還流する。その後、DMF 留去し、残渣を MeOH より再結晶。(Table II 参照)

2'-3-Ethano-2'-1,2,3-tetrahydro-4-methylthio-9-methylcarbazole-1,2;10,11-tetracarboxylic Acid Bis (N-phenylimide) と Ethanolamine との反応 (VII, VIII) IIb 0.5 g とエタノールアミン 2 ml を 160° で 8 hr 加温後冷水に注ぎ NaOH アルカリ性で析出する結晶吸引濾取、NaOH より再結晶 (VII), ついで濾液を CHCl_3 酸性とし、 CHCl_3 抽出。芒硝にて乾燥後 CHCl_3 留去し残渣 CHCl_3 より再結晶 (VIII)。VII. mp 215° 収量：30% *Anal.* Calcd. $\text{C}_{33}\text{H}_{30}\text{O}_6\text{N}_4$: C, 68.50; H, 5.23; N, 9.68. Found: C, 68.63; H, 4.92; N, 9.56. IR (KBr) cm^{-1} $\nu_{\text{C=O}}$ 1690, 1742, $\nu_{\text{N-H}}$ 3400. VIII. mp > 290° 収量：20% *Anal.* Calcd. $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{O}_3\text{N}$: C, 71.71; H, 3.61; N, 5.57. Found: C, 72.36; H, 3.61; N, 5.79. IR (KBr) cm^{-1} $\nu_{\text{C=O}}$ 1753, 1796, 1834.

4-Methylthio-9-methylcarbazole-1,2-dicarboxylic Acid N-2-Hydroxyethylimide (VI d) IVb 0.5 g エタノールアミン 2 ml を 150° で 5 hr 加温すると原料溶解と同時に黄色の結晶が析出、この結晶を MeOH で洗浄しメチルセロソルブより再結晶。(Table II 参照)

4-Methylthio-9-methylcarbazole-1,2-dicarboxylic Acid N-Diethylaminoethylimide (VI e) 1) IIb 0.3 g とジエチルアミノエチルアミン 2 ml を 150° で 9 hr 加温析出する結晶を冷時 MeOH にて洗浄し、MeOH より再結晶。収量：30%。2) IVb 0.5 g とジエチルアミノエチルアミン 2 ml を DMF 中 20 hr 還流する。その後 DMF 留去し、残渣に水を加え NaOH アルカリ性とし、不溶の沈殿を吸引濾取し、MeOH より再結晶。(Table II 参照)

4-Methylthio-9-methylcarbazole-1,2-dicarboxylic Acid N-Diethoxyethylimide (VI f) 1) IIb 0.3 g をアミノアセタール 1 ml と 150° で 9 hr 加温後、析出する結晶をアセトンより再結晶。収量：20%。2) IVb 0.5 g とアミノアセタール 1 ml を 10 ml の DMF 中 20 hr 還流する。冷後析出する結晶を吸引濾取し、アセトンより再結晶する。結晶濾取後の DMF 溶液は濃縮するとさらに少量の結晶を得る。(Table. II 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石川英雄氏 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。