インドール誘導体の研究(第8報¹⁾) Thieno[2,3-*b*]indole 類の合成とその反応

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. VIII.¹⁾ Synthesis of Thieno[2,3-*b*]indole Derivatives and Their ReactionsGORO KOBAYASHI, SUNAO FURUKAWA, YOSHIRO MATSUDA,
and REIKO NATSUKIPharmaceutical Faculty, University of Nagasaki²⁾

(Received June 10, 1968)

New compounds, thieno[2,3-*b*]indoles(VII) were synthesized by the reaction of 3-phenacyloxindoles(I) and phosphorus pentasulfide. It was clarified that the thieno-indoles (VII) so obtained underwent the Diels-Alder reaction; *i.e.* underwent the retro-Diels-Alder reaction when reacted with dimethyl acetylenedicarboxylate. The product(IX) obtained by the Diels-Alder reaction with maleic anilide further underwent amination to form the compound(X) and then IX, and alkaline hydrolysis of X gave the compound (XI).

さきに著者等は 3-phenacyloxindole 類 (I) と hydrazine hydrate を酢酸溶媒中作用させて 3-phenyl-9H-pyridazino[3,4-*b*]indole 類 (II) を合成している³⁾. 本報では Chart 1 に示す経路で ethyloxindole-3-acetate (III) より 9H-pyridazino[3,4-*b*]indol-3(2*H*)-one 類を合成した. さらに化合物 I に五硫化リンを作用させて新化合物 thieno[2,3-*b*]indole 類 (VII) を合成し, この化合物 VII の反応性を吟味するため Diels-Alder 反応について検討した. ここに化合物 VII のチオフェン核がマレイン酸アニリドと Diels-Alder 反応を生起し, さらにアセチレンジカルボン酸ジメチルエステルとの反応においては retro-Diels-Alder 反応を生起することを明らかにすることができたので報告する.

1) 第7報: 小林五郎, 古川淳, 松田芳郎, 夏木令子, 薬誌, 88, 767 (1968).

2) Location: 4-23 Bunkyo machi, Nagasaki.

3) G. Kobayashi, S. Furukawa, Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), 12, 1129 (1964).

まず ethyloxindole-3-acetate (III) に hydrazine hydrate を作用させると mp 194–195° のヒドラジッドである化合物 (IV) を与え、閉環生成物を得る事はできなかった。そこで oxindole の 2 位のケトン在五硫化リン処理によりチオケトンに変えることを試みると、化合物 V ($R=H$ の場合液体, $R=Me$ の場合 mp 105–107° の結晶物質) を得た。この化合物 V に hydrazine hydrate を作用させると $R=H, Me$ ともに mp 310° 以上の閉環生成物 (VI) を与えた。このことは Fig. 1 の赤外線吸収 (IR) スペクトルにおいてカルボニルの吸収が化合物 V では、 1720 cm^{-1} に、化合物 VI では 1658 cm^{-1} に示していることよりも明らかである (Chart 1 参照)。

Fig. 1. Infrared Spectra (KBr) of V and VI
--- V — VI

つぎに phenacyloxindole 類 (I) に五硫化リンを作用させると thieno[2,3-*b*]indole 類 (VII) を与える。化合物 Ia と VIIa は IR スペクトルにおいて、Ia に見られるカルボニルの吸収 1688 cm^{-1} 、活性メチレンの吸収 2925 cm^{-1} が VIIa においては消失していること、紫外線吸収 (UV) スペクトルにおいては Ia に見られるオキシインドールの吸収が VIIa においてインドールの吸収となり、さらに長波長に伸びていること、また CDCl_3 溶媒を用いた核磁気共鳴 (NMR) スペクトルにおいて、 δ 値が VIId は 7–7.8ppm に multiplet に aromatic なプロトンが 10 個、3.73 ppm に singlet に N-メチルプロトン

Chart 2

No.	R ₁	R ₂	R ₃	mp (°C)	Yield (%)	Analysis (%)									IR (KBr) cm ⁻¹	UV λ _{max} ^{EtOH} mμ (log ε)	
						Calcd.			Found								
						C	H	N	C	H	N	C	H	N			
a	H	H	-C ₆ H ₅	260—262	40	77.09	4.45	5.62	76.55	4.33	5.90	ν _{N-H} 3385	239 (4.62)	287 ^a (4.13)	292.5 (4.15)	336 (4.36)	
b	H	H	<i>p</i> -OCH ₃ C ₆ H ₄	258	70	73.11	4.69	5.02	72.98	4.69	5.26	ν _{N-H} 3385	245 (4.79)	287 (4.41)	293.5 (4.44)	332 (4.60)	
c	H	H	<i>p</i> -BrC ₆ H ₄	285	50	58.49	3.05	4.27	58.20	3.09	4.37	ν _{N-H} 3385	240 (4.71)	287 (4.24)	293 (4.25)	345 (4.57)	
d	H	CH ₃	-C ₆ H ₅	131—133	80	77.55	4.98	5.32	77.41	4.90	5.44	—	241 (4.33)	288 ^a (3.81)	294 (3.84)	338 (4.07)	
e	H	CH ₃	<i>p</i> -OCH ₃ C ₆ H ₄	176—177	70	73.70	5.15	4.78	73.70	5.03	4.29	—	247 (4.64)	290 (4.27)	294 (4.28)	333 (4.44)	
f	H	CH ₃	<i>p</i> -BrC ₆ H ₄	150	80	59.63	3.51	4.09	59.50	3.39	4.36	—	241.5 (4.71)	288 ^a (4.22)	294.2 (4.24)	346 (4.56)	
g	OCH ₃	H	<i>p</i> -OCH ₃ C ₆ H ₄	223—224	80	68.89	4.89	4.53	69.60	4.68	4.62	ν _{N-H} 3385	239.5 (4.56)	308 (4.44)	336 (4.42)		
h	H	H	-CH ₃	219—221	70	70.58	4.85	7.48	70.20	4.77	7.29	ν _{N-H} 3385	234 (5.29)	272 (4.04)	285 ^a (3.94)		

^a) shoulder

Fig. 2. Infrared Spectra (KBr) of Ia and VIIa

--- Ia — VIIa

Fig. 3. Ultraviolet Spectra (EtOH) of Ia and VIIa

--- Ia — VIIa

つぎにここに得られた thieno[2,3-*b*]indole 類 (VII) と dienophile との反応として, まず VIIa とアセチレンジカルボン酸ジメチルエステルとを DMF 中 5—6 時間還流すると橋状に S を持つ化合物 VIII を与えた. この VIII の CDCl_3 溶媒中における NMR スペクトルは, δ 値が 3.8 ppm と 4.0 ppm に singlet に 2 個のメチルプロトンが見られ, 6.32 ppm に singlet に N-H プロトン, 7.2—7.8 ppm に multiplet に 10 個の aromatic なプロトンが存在することにより VIII の構造を与える. VIII は有機塩基 (hydrazine hydrate, aniline), 無機塩基 (10% NaOH-MeOH), 無機酸 (47% HBr) で処理するといずれも, retro-Diels-Alder 反応を生起して, 化合物 VIIa となる. 一方 VIIa,d とマイレン酸アニリドとの反応では, 脱硫してカルバゾール誘導体 (IXab) を与え, この IXb の UV スペクトルは著者等が先に報告した化合物, 4-methylthiocarbazole-1, 2-dicarboxylic acid N-phenylimide (XII) のそれと類似である¹⁾ (Fig. 4 参照) また反応性も IX と XII は類似で, IX は一級アミン類 (エタノールアミン, アミノアセタール, ジエチルアミノエチルアミン) とアミノ交換して化合物 X を与える. さらに IX, X はアルカリ加水分解により 3-phenylcarbazole-1,2-dicarboxylic acid anhydride (XI) になる (Chart 2, Table II, III 参照).

Fig. 4. Ultraviolet Spectra (EtOH) of IX and XII

— IX --- XII

TABLE II. VIII and IX

No.	R_1	mp (°C)	Yield (%)	Analysis (%)					
				Calcd.			Found		
				C	H	N	C	H	N
VIII	—	148	60	67.58	4.38	3.58	67.27	4.26	3.72
Xa	H	311—311.5	60	80.40	4.15	7.21	80.57	4.15	7.32
Xb	CH_3	240	50	80.58	4.51	6.96	79.88	4.47	7.19

No.	IR (KBr) cm^{-1}	UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ mμ (log ε)
VIII	$\nu_{\text{C=O}}$ 1707, 1730 $\nu_{\text{N-H}}$ 3400	232 (4.56), 247 (4.48), 316 (4.34), 360 (4.06)
Xa	$\nu_{\text{C=O}}$ 1693, 1745 $\nu_{\text{N-H}}$ 3360	224, 248 ^a , 285, 362, 420
Xb	$\nu_{\text{C=O}}$ 1704, 1751	227.5 (4.83), 254 (4.52), 294.5 (4.75), 362 (4.02), 425 (3.79)

^a) shoulder

TABLE III. X and XI

No.	R ₄	mp (°C)	Yield (%)	Analysis (%)					
				Calcd.			Found		
				C	H	N	C	H	N
Xa	-CH ₂ CH ₂ OH	283	50	74.14	4.53	7.86	74.03	4.42	7.64
Xb	-CH ₂ CH(OEt) ₂	178	70	72.88	5.65	6.54	73.10	5.45	6.54
Xc	-(CH ₂) ₂ N(Et) ₂	197—199	80	75.89	6.12	10.21	75.90	6.10	10.00
XI	—	280	20	76.67	3.54	4.47	76.78	3.35	4.21

No.	IR (KBr) cm ⁻¹	UV $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ m μ (log ϵ)
Xa	$\nu_{\text{C=O}}$ 1684, 1740 $\nu_{\text{N-H}}$ 3320	221.5(4.72), 242 ^a (4.43), 280 (4.66), 360 (3.98), 420 (3.71)
Xb	$\nu_{\text{C=O}}$ 1690, 1745 $\nu_{\text{N-H}}$ 3360	221.5(4.45), 243 ^a (4.14), 282 (4.37), 360 (3.96), 420 (3.62)
Xc	$\nu_{\text{C=O}}$ 1688, 1744 $\nu_{\text{N-H}}$ 3360	221.5(4.71), 282 (4.64), 360 (3.97), 420 (3.71)
XI	$\nu_{\text{C=O}}$ 1700, 1750, 1820 $\nu_{\text{N-H}}$ 3372	249, 287, 356, 420

a) shoulder

実 験 の 部

1-Methyloxindole-3-acetylhydrazide (IV) IIIb 0.5 g と hydrazine hydrate 0.5 ml を酢酸中 8 hr 還流後、水中に注ぎ析出する結晶吸引濾取、MeOH より再結晶する。mp 194—195°, 収量 : 50%。Anal. Calcd. C₁₁H₁₃O₂N₃: C, 60.15; H, 6.00; N, 18.81. Found: C, 60.26; H, 5.98; N, 21.94. IR (KBr) cm⁻¹: $\nu_{\text{C=O}}$ 1665, $\nu_{\text{N-H}}$ 3250, 3335. UV $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ m μ (log ϵ): 277 (4.35), 318 (4.23).

9H-Pyridazino[3,4-b]indol-3(2H)-one (VIa) III 1.5 g と P₂S₅ 1 g を 50 ml のベンゼン中 5 hr 還流後、熱時反応液を濾過し、未反応の P₂S₅ を除去する。濾液濃縮し残渣をアルミナクロマトグラフィーにかけ、ベンゼン留分を 0.5 ml の hydrazine hydrate と 20 ml の MeOH 中還流、1 hr 後に MeOH 留去し、残渣を MeOH より再結晶。mp > 310°, 収量 : 50%。Anal. Calcd. C₁₀H₇ON₃: C, 64.86; H, 3.81; N, 22.69. Found: C, 64.09; H, 3.82; N, 22.30. IR (KBr) cm⁻¹: $\nu_{\text{C=O}}$ 1652, $\nu_{\text{N-H}}$ 3110. UV $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ m μ (log ϵ): 238 (4.41), 260 (4.48) shoulder, 264.6 (4.52), 300 (4.00), 430 (3.55).

Ethyl 1-Methylthioxindole-3-acetate (Vb) IIIb 1 g と P₂S₅ 0.5 g をベンゼン中 5 hr 還流後、反応液を熱時濾過し、濾液濃縮し残渣をベンゼンに溶かしアルミナクロマトグラフィーにかける。ベンゼン留分より得られる結晶を MeOH より再結晶する。mp 105—107°, 収量 : 50%。Anal. Calcd. C₁₃H₁₅O₂NS: C, 62.64; H, 6.07; N, 5.62. Found: C, 62.56; H, 5.56; N, 5.82. IR (KBr) cm⁻¹: $\nu_{\text{C=O}}$ 1720. UV $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ m μ (log ϵ): 250 (3.83) shoulder, 281 (3.72), 346 (3.86).

9-Methyl-9H-pyridazino[3,4-b]indol-3(2H)-one (VIb) Vb 0.5 g と hydrazine hydrate 0.5 ml を MeOH 中 3 hr 還流後、溶媒留去し、残渣を MeOH より再結晶する。mp > 310°, 収量 : 50%。Anal. Calcd. C₁₁H₉ON₃: C, 66.32; H, 4.55; N, 21.10. Found: C, 65.57; H, 4.51; N, 21.11. IR (KBr) cm⁻¹: $\nu_{\text{C=O}}$ 1658, $\nu_{\text{N-H}}$ 3130. UV $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ m μ (log ϵ): 241.5 (4.14), 263.5 (4.24) shoulder, 268 (4.31), 301 (3.63), 442 (3.25).

2-Phenylthieno[2,3-b]indole (VIIa) 3-Phenacyloxindole 0.5 g を P₂S₅ 0.5 g と 20 ml のピリジン中 8.5 hr 還流する。その後、反応液を熱水に注ぎ HCl 酸性にて析出する結晶吸引濾取。アセトンより再結晶する。(Table I 参照)

2-Phenylthieno[2,3-b]indole 類 (VIIb-h) 対応する 3-phenacyloxindole derivatives (I) 0.5 g を P₂S₅ 0.5 g と 20 ml の無水ベンゼン中 3—5 hr 還流する。その後、反応液を熱時濾過し、さらに残渣に熱ベンゼンを加えて洗浄し、未反応の P₂S₅ を除去し、ベンゼン溶液を濃縮すると結晶析出。ベンゼンより再結晶を行なう。(Table I 参照)

NMR⁵⁾ (in CDCl₃) of VII, δ : 3.73 (3H, singlet, N-CH₃), 7.05—7.8 (10H, multiplet, aromatic protons).

4) NMR スペクトルを Me₄Si 内部規準とした。

2-Phenylthieno[2,3-*b*]indole (VIIa) とアセチレンジカルボン酸ジメチルエステルとの反応 VIIa 1 mole とアセチレンジカルボン酸ジメチルエステル 4 mole を DMF 中 5 hr 還流する。その後、DMF を留去し残渣をベンゼンに溶かし、アルミナクロマトグラフィーを行なう。ベンゼン留分より得られる結晶を MeOH より再結晶すると VIII が得られる (Table II 参照)。

NMR (in CDCl_3) δ : 3.8 (3H, singlet, $\text{O}-\text{CH}_3$), 4.0 (3H, singlet, $\text{O}-\text{CH}_3$), 6.32 (1H, singlet, NH), 7.1—7.8 (10H, multiplet, aromatic protons)。

VIII と Hydrazine Hydrate との反応 VIII 0.5 g と hydrazine hydrate 0.5 ml を MeOH 中 1.5 hr 還流後、MeOH 留去し、残渣を MeOH より再結晶すると VIIa が得られる。収量: 50%。

VIII と Aniline との反応 VIII 0.5 g と aniline 0.5 ml を 180° で 3 hr 熔融後、反応物に MeOH を加えると結晶析出、MeOH より再結晶すると VIIa となる。収量: 60%。

VIII と 10% NaOH-MeOH との反応 VIII 0.2 g に 10% の MeOH 性 NaOH 5 ml を加え 1 hr 還流、反応液を水で希釈し、HCl 酸性として析出する結晶吸引濾取、MeOH より再結晶すると VIIa が得られる。

VIII と 47% HBr との反応 VIII 0.2 g を 47% HBr 5 ml と 150° で 8 hr 加温、氷水に注ぎ析出する結晶を吸引濾取、MeOH より再結晶すると VIIa が得られる。

3-Phenylcarbazole-1,2-dicarboxylic Acid N-Phenylimide 類 (IXa,b) VIIa,b (1 mole) と N-phenylmaleimide (3 mole) を 180° で 8 hr 熔融し、冷後析出する結晶を再結晶する。IXa, mp $311-311.5^\circ$, 黄色結晶。DMF より再結晶。IXb, mp 240° , 黄色結晶。アセトンより再結晶 (Table II 参照)。

3-Phenylcarbazole-1,2-dicarboxylic Acid N-Etheranolimide (Xa) IXa 0.5 g とエタノールアミン 0.5 g を DMF 中 3 hr 還流後、溶媒留去、残渣をアセトンより再結晶行なう (Table III 参照)。

3-Phenylcarbazole-1,2-dicarboxylic Acid N-Diethoxyethylimide (Xb) IXa 0.5 g とアミノアセタール 0.5 g を DMF 中 5 hr 還流後、溶媒留去し、残渣を MeOH より再結晶する (Table III 参照)。

3-Phenylcarbazole-1,2-dicarboxylic Acid N-Diethylaminoethylimide (Xc) IXa 0.5 g とジエチルアミノエチルアミン 0.5 g を DMF 中 5 hr 還流後、溶媒留去、残渣を MeOH より再結晶する (Table III 参照)。

3-Phenylcarbazole-1,2-dicarboxylic Acid Anhydride (XI) IX または、X 0.5 g を 10% MeOH 性 NaOH 20 ml と 2 hr 還流する。その後、MeOH を留去し、残渣に水を加えて析出する沈殿を除去し、濾液を HCl 酸性として析出する沈殿を吸引濾取、MeOH より再結晶する (Table III 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。