9H-Pyrimido[4,5-b]indole 誘導体の合成¹⁾

佐藤裕信, 田中輝夫, 長崎 隆

三共株式会社中央研究所²⁾

Synthesis of 9H-Pyrimido[4,5-b]indole Derivatives¹⁾

YASUNOBU SATO, TERUO TANAKA and TAKASHI NAGASAKI

Central Research Laboratories, Sankyo Co., Ltd.²⁾

(Received February 12, 1970)

The Vilsmeier reaction of 2-benzyloxycarbonylamidoindole (I) afforded 2-benzyloxycarbonylamido-3-formylindole (II) and N-(3-formyl-2-indolyl)-N',N'-dimethylformamidine (III). Various kinds of 3-acylindole derivatives were synthesized by the same reaction. Reaction of II with benzylamine easily effected condensation-cyclization to produce 3-benzyl-2-oxo-2,3-dihydro-9H-pyrimido[4,5-b]indole (VIIa). In order to further extend this reaction, reaction of various 3-acylindole derivatives with various primary amines was carried out and 9H-pyrimido[4,5-b]indole derivatives listed in Tables I and II were synthesized.

Benzylation of VIIa gives two kinds of crystals and it was established that these correspond to 3,9-dibenzyl- (XL) and 1,3-dibenzyl-pyrimido[4,5-b]indole derivatives (XLI) from their elemental analytical values, infrared and nuclear magnetic resonance spectra, and their synthesis by a different route.

インドール核とピリミジン核が[4,5-b]で縮環した pyrimidoindole 誘導体に関する研究は少なく, 最近 Schulte ら³⁾が報告した 2-chloro-3-formylindole とホルムアミドとの反応による 9H-pyrimido[4,5-b]indole の合成の報告が唯一のようであるが, これらの薬理作用については記載がない. 著者らは 9H-pyrimido[4,5-b]indole 誘導体の薬理作用を検討する目的で, 新しい閉環反応を用いて合成研究を行なったので報告する.

著者らは 9H-pyrimido[4,5-b]indole 誘導体の合成原料として 2-benzyloxycarbonylamidoindole (I) を文献記載の方法⁴⁾で合成し, まずこれの Vilsmeier 反応を検討した. すなわちジメチルホルムアミドとオキシ塩化リンより得た Vilsmeier 試薬に I のジメチルホルムアミド溶液を加えて反応させると, 主生成物として mp 172—173° の桃色針状晶 (A) と副生成物として mp 238—239° の桃色針状晶 (B) が得られた. A の元素分析値は C₁₇H₁₄O₃N₂ の組成に一致し, その赤外線吸収 (IR) スペクトルは 1739 および 1650 cm⁻¹ にそれぞれ benzyloxycarbonylamido およびホルミル基のカルボニル基にもとづく吸収を示す. またその核磁気共鳴 (NMR) スペクトルで I に認められた 4.2 τ の 3 位のプロトンシグナルは消失し, 新しく -0.04 τ にホルミル基のプロトンシグナルが認められた. したがって A は 2-benzyloxycarbonylamido-3-formylindole (II) である. B の元素分析値は C₁₂H₁₃ON₃ の組成に一致し, その IR スペクトルのカルボニル領域には 1645 cm⁻¹ にホルミル基に基づく吸収しかなく, その NMR スペクトル ((CD₃)₂SO) で 3.06, 3.12 (-N< $\begin{smallmatrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{smallmatrix}$), 8.28 (=CH-N<), 9.96 (-CHO), および 11.41 ppm (-NH-) にプロトンシグナルが認められる. したがって B は N-(3-formyl-2-indolyl)-N',N'-dimethylformamidine (III) であると考えられる. これは Vilsmeier 試薬がさらに benzyloxycarbonylamido 基と反応したことを意味する. II は酢酸中臭化水素で加水分解すると 2-amino-3-formylindole (IV) を与え, さらに水と加熱すると加水分解と同時に脱ホルミル化反応が起り文献既知の oxyindole (VI) が生成した. III は塩酸で加水分解すると 2-aminoindole (V) を与え, さらに加水分解すると VI が生成した.

1) 第 24 回日本薬学大会で一部発表, 京都, 1967 年 4 月.

2) Location: 1-2-58 Hiromachi, Shinagawa-ku, Tokyo.

3) K.E. Schulte, J. Reisch, U. Stoess, *Angew. Chem. Intern. Ed. Engl.*, **4**, 1081 (1965).

4) H. Rinderknecht, H. Koechlin, C. Niemann, *J. Org. Chem.*, **18**, 971 (1953).

Chart 1

Chart 2

このようにして得たホルミル体 (II) をトルエン中ベンジルアミンと反応させると好収率で $mp > 300^\circ$ の結晶が得られた。その元素分析値は $C_{17}H_{13}ON_3$ の組成に一致し、その IR スペクトルは 1678 および 1661 cm^{-1} に $\nu_{C=O}$ および $\nu_{C=N}$ に基づく吸収を示し、benzyloxycarbonylamido 基に基づく吸収は消失した。また本品の 2,4-dinitrophenylhydrazone は生成しなかった。したがって生成物は 2-oxo-3-benzyl-2,3-dihydro-9H-pyrimido[4,5-b]indole (VIIa) あるいはその互変異性体 2-oxo-3-benzyl-1,2-dihydro-3H-pyrimido[4,5-b]indole (VIIb) であると考えられるが、指示水素の位置は 9 位の式 (VIIa) の方が妥当であるとした。これについては後で述べる。また VIIa は indole-2-carboxylic acid (X) を Curtius 分解して得た 2-ethoxycarbonylamidoindole (XI) を同様にホルミル化して 2-ethoxycarbonylamido-3-formylindole (XII) とし、ついでベンジルアミンと加熱することによっても得られる。したがって II より VIIa への反応において脱ベンジロキシ反応が起っていることは明らかである。さらに II をアニリンと反応させると同様に縮合閉環して 2-oxo-3-phenyl-2,3-dihydro-9H-pyrimido[4,5-b]indole (VIII) が得られた。したがってこの新閉環反応はアミン類が脂肪族あるいは芳香族のいずれの場合でも進行することが解った。

そこで著者らはこの反応を拡張するために、3-acetyl-(XIII), 3-isobutyroyl-(XIV), 3-benzoyl-(XV), 3-*p*-

Chart 3

TABLE I. 3-Substituted-9*H*-pyrimido[4,5-*b*]indole Derivatives

Com- pound No.	X	<i>n</i>	R'	R	mp(°C)	Formula	Analysis (%)					
							Calcd.			Found		
							C	H	N	C	H	N
Ka	H	0	H		>300	C ₁₆ H ₁₇ ON ₃	71.88	6.41	15.72	71.43	6.45	15.81
Kb	H	0	H		>300	C ₁₆ H ₁₁ ON ₃	73.55	4.24	16.08	73.23	4.31	15.92
Kc	H	1	H		>300	C ₁₇ H ₁₃ ON ₃	74.16	4.76	15.26	73.91	5.04	15.41
Kd	H	2	H	N(CH ₃) ₂	276—278	C ₁₄ H ₁₆ ON ₄	65.60	6.29	21.86	65.65	6.46	21.98
Ke	H	2	H	N(C ₂ H ₅) ₂	248—250	C ₁₆ H ₂₀ ON ₄	67.58	7.09	19.71	67.25	7.35	20.03
Kf	H	2	H		270—272	C ₁₆ H ₁₈ ON ₄	68.06	6.43	19.85	67.82	6.58	19.78
Kg	H	2	H		>300	C ₁₇ H ₂₀ ON ₄	68.89	6.80	18.91	68.72	7.02	18.99
Kh	H	2	H		>300	C ₁₆ H ₁₈ O ₂ N ₄	68.06	6.43	19.85	68.62	6.19	19.80
Ki	H	3	H	N(CH ₃) ₂	249—251	C ₁₆ H ₁₈ ON ₄	66.66	6.71	20.73	66.42	6.83	20.52
Kj	H	3	H		228—230	C ₁₇ H ₂₀ ON ₄	68.89	6.80	18.91	68.39	6.97	18.70
Kk	H	3	H		214—216	C ₁₈ H ₂₂ ON ₄	69.65	7.14	18.05	69.62	7.32	18.03
XIX ₁	H	2	CH ₃	N(CH ₃) ₂	289—290	C ₁₅ H ₁₈ ON ₄	66.66	6.71	20.73	66.78	7.03	20.44
XIX ₂	H	2	CH ₃	N(C ₂ H ₅) ₂	273—275	C ₁₇ H ₂₂ ON ₄	68.43	7.43	18.78	68.22	7.50	18.67
XIX ₃	H	2	CH ₃		293—295	C ₁₇ H ₂₀ ON ₄	68.89	6.80	18.91	68.60	6.89	18.82
XIX ₄	H	2	CH ₃		>300	C ₁₈ H ₂₂ ON ₄	69.65	7.14	18.05	69.32	7.32	18.21
XIX ₅	H	2	CH ₃		288—289	C ₁₇ H ₂₀ O ₂ N ₄	65.36	6.45	17.94	64.48	6.58	17.59
XIX ₆	H	3	CH ₃	N(CH ₃) ₂	263—265	C ₁₆ H ₂₀ ON ₄	67.58	7.09	19.71	67.07	7.12	19.93
XIX ₇	H	3	CH ₃		261—262	C ₁₈ H ₂₂ ON ₄	69.65	7.14	18.05	69.25	7.21	18.09
XIX ₈	H	3	CH ₃		285—286	C ₁₉ H ₂₄ ON ₄	70.34	7.46	17.27	70.38	7.52	17.41
XIX ₉	H	1			>300	C ₂₃ H ₁₇ ON ₃	78.61	4.88	11.96	78.65	4.88	12.25
XIX ₁₀	H	2		N(CH ₃) ₂	290	C ₂₀ H ₂₀ ON ₄	72.27	6.07	16.86	72.17	6.14	16.85
XIX ₁₁	H	2		N(C ₂ H ₅) ₂	260—262	C ₂₂ H ₂₄ ON ₄	73.30	6.71	15.55	72.88	6.81	15.71
XIX ₁₂	H	2			286—288	C ₂₂ H ₂₂ ON ₄	73.72	6.19	15.63	73.43	6.29	15.40
XIX ₁₃	H	2			298—299	C ₂₃ H ₂₄ ON ₄	74.17	6.50	15.04	73.93	6.52	14.68
XIX ₁₄	H	3		N(CH ₃) ₂	285—287	C ₂₁ H ₂₂ ON ₄	72.80	6.40	16.17	72.61	6.40	16.13
XIX ₁₅	H	3			266—267	C ₂₃ H ₂₄ ON ₄	74.17	6.50	15.04	73.77	6.51	15.34
XIX ₁₆	H	3			284—285	C ₂₄ H ₂₆ ON ₄	74.58	6.78	14.50	73.99	6.94	15.05

XIX ₁₇	H	3			294—295	C ₂₃ H ₂₄ O ₂ N ₄	71.11	6.23	14.42	71.00	6.32	14.41
XIX ₁₈	H	3			262—264	C ₂₄ H ₂₇ ON ₅ · 1/2 H ₂ O	70.22	6.88	17.06	70.23	7.19	16.94
XIX ₁₉	H	2			278—280	C ₂₀ H ₁₉ ON ₄ Cl	65.47	5.22	15.23	64.95	5.34	15.26
XIX ₂₀	H	2			284—285	C ₂₂ H ₂₁ ON ₄ Cl	67.25	5.38	14.26	66.86	5.41	14.05
XIX ₂₁	H	2			283—284	C ₂₃ H ₂₃ ON ₄ Cl	67.88	5.69	13.77	67.81	6.04	13.40
XIX ₂₂	H	3			284—285	C ₂₁ H ₂₁ ON ₄ Cl	66.21	5.56	14.71	66.13	5.67	14.66
XIX ₂₃	H	3			257—259	C ₂₃ H ₂₃ ON ₄ Cl	67.88	5.70	13.77	67.76	5.85	13.78
XIX ₂₄	H	3			275—276	C ₂₄ H ₂₅ ON ₄ Cl	68.47	5.99	13.31	68.80	6.11	13.38
XIX ₂₅	H	3			292—293	C ₂₃ H ₂₃ O ₂ N ₄ Cl	65.31	5.48	13.25	65.13	5.55	13.10
XIX ₂₆	H	2			267—268	C ₂₃ H ₂₄ O ₂ N ₄	71.11	6.23	14.42	70.84	6.52	14.77
XIX ₂₇	H	2			269—270	C ₂₄ H ₂₆ O ₂ N ₄	71.62	6.51	13.92	71.24	6.69	13.94
XIX ₂₈	H	3			261—262	C ₂₂ H ₂₄ O ₂ N ₄	70.18	6.43	14.88	70.01	6.46	14.91
XIX ₂₉	H	3			242—243	C ₂₄ H ₂₆ O ₂ N ₄	71.62	6.51	13.92	71.43	6.61	13.99
XIX ₃₀	H	3			257—258	C ₂₅ H ₂₈ O ₂ N ₄	72.09	6.78	13.45	72.08	6.89	13.58
XIX ₃₁	H	1			>300	C ₂₅ H ₂₃ O ₄ N ₃	69.61	5.40	9.79	70.14	5.33	9.60
XIX ₃₂	H	3			254—255	C ₂₇ H ₃₂ O ₄ N ₃	68.04	6.77	11.76	67.90	6.79	11.63
XXIXa	Cl	2	H		283—285	C ₁₆ H ₁₇ ON ₄ Cl	60.65	5.40	17.68	60.47	5.38	17.81
XXIXb	Cl	3	H		280—281	C ₁₅ H ₁₇ ON ₄ Cl	59.10	5.62	18.38	58.89	5.72	18.43
XXIXc	CH ₃ O	3	H		215—217	C ₁₉ H ₂₂ O ₂ N ₄	67.43	6.55	16.56	67.20	6.58	16.62
XXXa	Cl	3			258—259	C ₂₁ H ₂₁ ON ₄ Cl	66.21	5.56	14.71	66.12	5.76	14.30
XXXb	Cl	3			248—250	C ₂₃ H ₂₃ ON ₄ Cl	67.88	5.69	13.77	67.56	5.76	13.65

chlorobenzoyl-(XVI), 3-*p*-anisoyl-(XVII), 3-(3,4,5-trimethoxybenzoyl)-2-benzyloxycarbonylamidoindole (XVIII) を合成し, 種々のアミン類と反応して 9*H*-pyrimido[4,5-*b*]indole 誘導体を得た. さらにインドール核に塩素原子およびメトキシ基を有する誘導体を Chart 3 に示す方法で合成した.

さらに I と chloroacetodiethylamide との Vilsmeier 反応で得られる 2-benzyloxycarbonylamido-3-chloroacetylindole (XXXI) を種々の 2 級アミン類と反応させて 2-benzyloxycarbonylamido-3-aminoacetylindole 誘導体 (XXXII—XXXVIII) を得た. これらを同様に 1 級アミン類と加熱し閉環反応をすると 4 位に amino-methyl moiety を有する 9*H*-pyrimido[4,5-*b*]indole 誘導体 (XXXIX) が得られた. 以上の方法で合成した 9*H*-pyrimido[4,5-*b*]indole 誘導体は Table I および II に示すとおりである.

つぎに 9*H*-pyrimido[4,5-*b*]indole 誘導体のベンジル化反応を検討した. VIIa をジメチルスルホキシド中水素化ナトリウムと加熱して Na 塩とし, 塩化ベンジルを反応させると mp 244—245° の結晶 (C) と mp 217—218° の結晶 (D) の 2 種類が得られた. 両者の元素分析値はいずれも C₂₄H₁₉ON₃ の組成に一致する. これらの IR スペクトルはいずれも ν_{NH} に基づく吸収がなく, C は 1667 および 1645 cm⁻¹ に, D は 1686 および 1667 cm⁻¹ に ν_{C=N} および ν_{C=O} に基づく吸収を示すことより, 両者はいずれも N-ベンジル体であることは明らかである. そこで著者らはこれらの N-ベンジル体の構造を決定するために別途合成を行ない検討した.

Ethyl indole-2-carboxylate (XLII) をジメチルスルホキシド中水素化ナトリウムと反応後, 塩化ベンジルと作用させると ethyl 1-benzyindole-2-carboxylate (XLIII) が得られる. これを常法により 1-benzyindole-

TABLE II. 3-Substituted-4-aminomethyl-9H-pyridmido[4,5-b]indole Derivatives

Compound No.	R'	R	n	mp(°C)	Formula	Analysis (%)					
						Calcd.			Found		
						C	H	N	C	H	N
XXXIXa	$N(C_2H_5)_2$		1	262—264	$C_{22}H_{24}ON_4$	73.30	6.71	15.55	73.68	6.52	15.43
XXXIXb	$N(C_2H_5)_2$		3	260—262	$C_{23}H_{33}ON_5$	69.84	8.41	17.71	69.59	8.54	17.24
XXXIXc			1	270—272	$C_{22}H_{23}ON_4 \cdot \frac{1}{2}H_2O$	71.91	6.31	15.24	72.15	6.62	14.94
XXXIXd			1	278—280	$C_{23}H_{24}ON_4 \cdot \frac{1}{2}H_2O$	72.41	6.61	14.68	72.33	6.97	14.29
XXXIXe			2	287—288	$C_{24}H_{26}ON_4$	74.58	6.78	14.50	74.74	6.97	14.31
XXXIXf			1	>300	$C_{22}H_{22}O_2N_4$	70.57	5.92	14.96	70.86	6.10	15.05
XXXIXg			3	290	$C_{23}H_{31}O_2N_5$	67.45	7.63	17.10	67.23	7.52	16.73
XXXIXh			1	280	$C_{23}H_{25}ON_5$	71.29	6.50	18.08	70.86	6.65	17.74
XXXIXi			3	280	$C_{24}H_{34}ON_6$	68.21	8.11	19.89	68.26	8.21	19.72
XXXIXj			1	276—277	$C_{24}H_{27}O_2N_5$	69.04	6.52	16.78	68.61	6.50	17.17

2-carboxylic acid hydrazide (XLIV) にして後 azide にし, Curtius 分解すると 1-benzyl-2-benzoyloxycarbonylamidoindole (XLV) が得られた. これを Vilsmeier 反応でホルミル化すると mp 145—146° の結晶 (E) と mp 128—129° の結晶 (F) が得られるが, E は元素分析値およびその UV 吸収スペクトルが II のそれに類似することより, 1-benzyl-2-benzoyloxycarbonylamido-3-formylindole (XLVI) である. F は元素分析値およびその UV スペクトルが III のそれに類似することより N-(1-benzyl-3-formyl-2-indolyl)-N',N'-dimethylformamidine (XLVII) と考えられる. XLVI をトルエン中ベンジルアミンと加熱反応すると mp 244—245° の結晶が

TABLE III. Microanalyses and NMR Spectra of 1,3- and 3,9-Disubstituted-pyrimido[4,5-*b*]indole Derivatives

Compound No.	R	R'	mp(°C)	Formula	Analysis (%)						H ⁴ signal ^a (ppm)	
					Calcd.			Found				
					C	H	N	C	H	N		
XL	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₂ C ₆ H ₅	244—245	C ₂₄ H ₁₉ ON ₃	78.88	5.24	11.50	78.86	5.13	11.37	9.17	
XLVIII	(CH ₂) ₃ N	CH ₂ C ₆ H ₅	233—235	C ₂₅ H ₂₈ ON ₄ (2HCl·H ₂ O)	61.09	6.56	11.40	61.10	6.51	11.56	(8.63)	
L	C ₆ H ₅	CH ₂ C ₆ H ₅	210—211	C ₂₃ H ₁₇ ON ₃	78.61	4.88	11.96	78.12	4.92	12.20	8.96	
LII	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₂ CH=CHC ₆ H ₅	232—233	C ₂₆ H ₂₁ ON ₃	79.77	5.41	10.74	79.39	5.40	11.15	9.36 (8.20)	
LIV	(CH ₂) ₃ N	CH ₂ CH=CHC ₆ H ₅	231—233	C ₂₇ H ₃₀ ON ₄ (2HCl·1/2H ₂ O)	63.77	6.54	11.02	63.57	6.78	11.10	(8.58)

XLI	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₂ C ₆ H ₅	217—218	C ₂₄ H ₁₉ ON ₃	78.88	5.24	11.50	78.24	5.36	11.45	8.88
XLIX	(CH ₂) ₃ N	CH ₂ C ₆ H ₅	217—219	C ₂₅ H ₂₈ ON ₄ (2HCl·H ₂ O)	61.09	6.56	11.40	60.70	6.51	11.56	(8.05)
LI	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₂ CH=CHC ₆ H ₅	179—180	C ₂₆ H ₂₁ ON ₃	79.77	5.41	10.74	79.34	5.48	10.70	8.91 (7.73)
LV	(CH ₂) ₃ N	CH ₂ CH=CHC ₆ H ₅	174—176	C ₂₇ H ₃₀ ON ₄ (2HCl·½H ₂ O)	63.77	6.54	11.02	63.42	7.00	11.22	(8.09)

a) in (CD₃)₂SO or (CDCl₃)

得られた。本品は VIIa のベンジル化によって得た C と IR, UV スペクトルが一致することより、本品および C は 2-oxo-2,3-dihydro-3,9-dibenzyl-9H-pyrimido[4,5-b]-indole (XL) であることが明らかになった。したがって D は位置異性体である 2-oxo-1,2-dihydro-1,3-dibenzyl-3H-pyrimido[4,5-b]indole (XLI) と考えられる。

同様にして 2-oxo-3-(3-piperidinopropyl)-2,3-dihydro-9H-pyrimido[4,5-b]indole (IXk) をベンジル化して 2-oxo-3-(3-piperidinopropyl)-9-benzyl-2,3-dihydro-9H-pyrimido[4,5-b]indole (XLVIII) および 1-benzyl-2-oxo-3-(3-piperidinopropyl)-1,2-dihydro-3H-pyrimido[4,5-b]indole (XLIX) を得た。XLVIII は XLVI に 3-piperidinopropylamine を反応させても得られることより 9-ベンジル体であることは明確である。さらに IXb のベンジル化によっても 2-oxo-3-phenyl-9-benzyl-2,3-dihydro-9H-(L) および 1-benzyl-2-oxo-3-phenyl-1,2-dihydro-3H-pyrimido[4,5-b]indole (LI) を得て、L の構造は XLVI より別途合成して確認した。

このように 9H-pyrimido[4,5-b]indole 誘導体のベンジル化は 1 位および 9 位におこることが解ったので、さらにシンナミル基の導入を検討した。すなわち VIIa および IXk を cinnamyl chloride と反応させると、それぞれより 2-oxo-3-benzyl-9-cinnamyl-2,3-dihydro-9H-(LII) と 1-cinnamyl-3-benzyl-1,2-dihydro-3H-pyrimido[4,5-b]indole (LIII) および 2-oxo-3-(3-piperidinopropyl)-9-cinnamyl-2,3-dihydro-9H-(LIV) と 1-cinnamyl-2-oxo-3-(3-piperidinopropyl)-1,2-dihydro-3H-pyrimido[4,5-b]indole (VL) が得られた。これらの二置換 pyrimido[4,5-b]indole 誘導体の NMR スペクトルにおける 4 位のプロトンシグナルは Table III に示すとおりであり、3,9-二置換体の方が 1,3-二置換体より低磁場にあることが解った。

また VIIa の UV スペクトルは Fig. 1 に示すように XLI よりは XL のそれに類似する。したがって前に述べたように、溶液中では指示水素の位置が 9 位の式 (VIIa) と考えられる。また VIIa の NMR スペクトルにおける 4 位のプロトンシグナル ((CD₃)₂SO) は 9.12 ppm にあって XL のそれに近似する。

実験の部

2-Benzoyloxycarbonylamidoindole (I) とオキシ塩化磷およびジメチルホルムアミド (DMF) との反応 DMF 41 g にオキシ塩化磷 13.7 g を 10—12° で滴下後、I 21.8 g を DMF 19 g に溶かした溶液を 20—22° で 30 min

Fig. 1. Ultraviolet Absorption Spectra of Pyrimido [4,5-b] indole Derivatives in Ethanol

—: VIIa ----: XL : XLI

を要して滴下, 後 34—37° で 2 hr 攪拌, 反応混合物に氷片を加えて後 10% NaOH 120 ml を加え, pH を 8—9 に調整す。水で希釈し析出結晶を濾取, 70% EtOH で洗浄。粗結晶を dil. EtOH より再結晶, mp 172—173° の 2-benzyloxycarbonylamido-3-formylindole (II) 16 g を得。収率 66%。Anal. Calcd. $C_{17}H_{14}O_3N_2$: C, 69.37; H, 4.80; N, 9.52. Found: C, 69.33; H, 4.80; N, 9.69. UV λ_{max}^{EtOH} m μ (log ϵ): 252 (4.43), 275.5 (4.14), 320 (4.09).

母液を減圧濃縮, 析出結晶を EtOH より繰返し再結晶, mp 238—239° の N-(3-formyl-2-indolyl)-N',N'-dimethylformamidine (III) 3 g を得。Anal. Calcd. $C_{12}H_{13}ON_3$: C, 66.95; H, 6.09; N, 19.52. Found: C, 66.66; H, 6.16; N, 19.43. UV λ_{max}^{EtOH} m μ (log ϵ): 270 (4.43), 344 (4.19).

2-Amino-3-formylindole (IV) 約 30% HBr-AcOH 溶液 20 ml に II 2 g を時々振りながら, 少量ずつ加え 5 日間放置。析出結晶を濾取, エーテルで洗浄。粗結晶を 100 ml の AcOH より再結晶, 分解点 220° の黄褐色鱗片状晶 1.1 g を得。Anal. Calcd. $C_9H_9ON_2Br$: C, 44.83; H, 3.76; N, 11.62. Found: C, 44.67; H, 3.82; N, 11.79.

2-Aminoindole (V)·HCl III 500 mg と 10% HCl 10 ml の混合物を 5 hr 還流, 減圧濃縮, 残留物に EtOH を加えて不溶物を濾取, iso-PrOH-アセトンより再結晶, 分解点 210° の結晶を得。本品は標品と IR, UV スペクトルで同定。

2-Oxyindole (VI) a) IV·HBr 1 g を水 80 ml に溶解, 封管中で 160° 5 hr 加熱。冷却後母液, 母液を減圧濃縮, 残留物にベンゼン 100 ml を加え加熱, 熱時母液して不溶物 (NH_4Br) を除く, 母液を減圧濃縮, 残留物 300 mg をシクロヘキサンより再結晶, mp 127° の無色絹状晶を得。本品は標品と IR, UV スペクトルで同定。

b) V·HCl 500 mg と水 50 ml の混合物を a) の場合と同様に反応, 処理し, mp 127° の結晶を得。

2-Oxo-3-benzyl-2,3-dihydro-9H-pyrimido[4,5-b]indole (VIIa) a) II 2.94 g, ベンジルアミン 1.07 g と乾燥トルエン 50 ml の溶液を水分分離器を付して 10 hr 還流。冷却後析出結晶を濾取, 粗結晶 1 g を得。EtOH 40 ml より再結晶, mp >300° の無色針状晶を得。Anal. Calcd. $C_{17}H_{13}ON_3$: C, 74.16; H, 4.76; N, 15.26. Found: C, 73.91; H, 5.04; N, 15.41.

b) XII 1 g, ベンジルアミン 3 ml と乾燥トルエン 30 ml の溶液を a) の場合と同様に反応, 処理し, EtOH より再結晶, mp >300° の無色針状晶 400 mg を得。本品は a) で得た VIIa と一致す。

2-Ethoxycarbonylamidoindole (XI) X 1 g を abs. EtOH 4 ml と乾燥トルエン 20 ml の沸騰している溶液に少量ずつ加える。のちさらに 1 hr 還流, 冷却後母液, 母液を減圧濃縮, 残留物に水を加える。析出結晶を濾取, Al_2O_3 クロマトにて精製後, dil. EtOH より再結晶, mp 111—113° の黄褐色結晶 400 mg を得。Anal. Calcd. $C_{11}H_{12}O_2N_2$: C, 64.69; H, 5.92; N, 13.72. Found: C, 64.92; H, 6.00; N, 13.62.

2-Ethoxycarbonylamido-3-formylindole (XII) XI 2 g を DMF 2.5 g に溶解, これを DMF 5 g とオキシン塩化磷 1.7 g より作った Vilsmeier 試薬に加え, II の合成の場合と同様に反応, 処理す。粗結晶を 80% aq. EtOH より再結晶, mp 179—180° の淡橙色鱗片状晶 2 g を得。Anal. Calcd. $C_{12}H_{12}O_3N_2$: C, 62.06; H, 5.21; N, 12.06. Found: C, 61.99; H, 5.22; N, 12.14.

2-Oxo-3-phenyl-2,3-dihydro-9H-pyrimido[4,5-b]indole (VIII) II 1 g, アニリン 3 ml と乾燥トルエン 30 ml の溶液を水分分離器を付して 20 hr 還流攪拌後, 冷却, 析出結晶を濾取, ジメチルスルホキシドより再結晶, mp >300° の淡黄色針状晶 200 mg を得。元素分析値は Table I に示す。

2-Benzyloxycarbonylamido-3-acylindole 誘導体 (XIII—XVIII), (XXXI) 代表例として 2-benzyloxycar-

TABLE IV. 2-Benzyloxycarbonylamido-3-acylindoles

Compound No.	R	React. temp. (°C)	React. hr	Yield (%)	mp (°C)	Formula	Analysis (%)					
							Calcd.			Found		
							C	H	N	C	H	N
XIII	CH ₃	30—35	3	41.2	155—156	$C_{18}H_{16}O_3N_2$	70.11	5.23	9.09	69.91	5.22	10.34
XIV	CH(CH ₃) ₂	60	3	46.2	127—128	$C_{20}H_{20}O_3N_2$	71.41	5.99	8.33	70.93	5.84	8.77
XV		80	2	72	170—171	$C_{23}H_{18}O_3N_2$	74.58	4.90	7.56	74.34	5.03	7.59
XVI		80	2	69	189—190	$C_{23}H_{17}O_3N_2Cl$	68.23	4.23	6.92	68.14	4.17	6.86
XVII		80	2	66.6	157—158	$C_{24}H_{20}O_4N_2$	71.98	5.03	7.00	71.93	5.14	7.10
XXXI	CH ₂ Cl	60	2.5	73	184—185	$C_{18}H_{15}O_3N_2Cl$	63.07	4.41	8.17	63.20	4.60	8.54

bonylamido-3-acetylindole (XIII) の場合について記す。I 8.4 g を dimethylacetamide 10 g に溶解, これを dimethylacetamide 19 g にオキシン塩化磷 5.3 g をあらかじめ 10—12° で加えた溶液に 20° で加える。後内温 50—52° で 2.5 hr 攪拌。氷片を加えた後 10% NaOH で pH 8—9 に調整, 析出するタール状物を取り EtOH より再結晶, mp 155—156° の桃色針状晶 4 g を得。その他の誘導体は相当するカルボン酸ジメチルアミドを dimethylacetamide の代りに使用し, 所定の温度で反応す。得られた誘導体は Table IV に示す。3,4,5-Tri-methoxybenzoyl 体 (XVIII) は精製困難。

2-Benzyloxycarbonylamido-5-chloroindole (XXIII) XX 6.3 g を 10% HCl 14 ml に懸濁, NaNO₂ 2.2 g を水 10 ml に溶かした溶液を 2—6° で滴下, 後 5° で 2 hr 攪拌。析出結晶 (XXII R=Cl) を沝取。IR: 2160 (—N₃), 1670 cm⁻¹ (ν_{C=O})。本品 7.2 g をベンジルアルコール 12 ml とトルエン 60 ml の沸騰溶液に少量ずつ加え, さらに 30 min 還流攪拌。以下常法のように処理, 粗結晶 2 g を MeOH より再結晶, mp 160—161° の結晶を得。Anal. Calcd. C₁₆H₁₃O₂N₂Cl: C, 63.90; H, 4.36; N, 9.31. Found: C, 63.51; H, 4.50; N, 9.41.

2-Benzyloxycarbonylamido-5-methoxyindole (XXIV) XXI を XXIII の場合と同様に azide にして後, トルエン中ベンジルアルコールで Curtius 分解して mp 159—160° の結晶を得。

2-Benzyloxycarbonylamido-3-formyl-5-chloroindole (XXV) XXIII 6 g の DMF 5 g の溶液を DMF 10 g とオキシン塩化磷 3.4 g の溶液と II の場合と同様に反応, 処理。粗結晶を aq. EtOH より再結晶, mp 220° (decomp.) の橙褐色針状晶 2.7 g を得。Anal. Calcd. C₁₇H₁₃O₃N₂Cl: C, 62.10; H, 3.99; N, 8.52. Found: C, 61.81; H, 4.00; N, 8.75.

2-Benzyloxycarbonylamido-5-methoxyindole (XXIV) と オキシン塩化磷および DMF との反応 XXIV 3 g の DMF 3 g の溶液を DMF 10 g とオキシン塩化磷 1.7 g の溶液と同様に反応, 処理。難溶結晶を EtOH より再結晶, mp 179—180° の 2-benzyloxycarbonylamido-3-formyl-5-methoxyindole (XXVI) 1.5 g を得。Anal. Calcd. C₁₈H₁₆O₄N₂: C, 66.66; H, 4.97; N, 8.64. Found: C, 66.32; H, 5.07; N, 9.11.

沝液を減圧濃縮, 析出結晶を EtOH より再結晶, mp 240—241° (decomp.) の N-(3-formyl-5-methoxy-2-indolyl)-N',N'-dimethylformamidine (XXVII) 160 mg を得。Anal. Calcd. C₁₃H₁₅O₂N₃: C, 63.66; H, 6.16; N, 17.13. Found: C, 63.75; H, 6.36; N, 17.17.

2-Benzyloxycarbonylamido-3-aminoacetylindole 誘導体 (XXXII—XXXVIII) 代表例として 2-benzyloxy-carbonylamino-3-piperidinoacetylindole (XXXIV) の場合について記す。XXXI 500 mg, ピペリジン 0.2 ml とベンゼン 18 ml の混合物を 7 hr 還流攪拌す。後減圧濃縮, 残留物を EtOH より再結晶, mp 160—161° の淡褐色結晶を得。その元素分析値は Table V に示す。その他の誘導体は相当する 2 級アミン類と同様に反応して得。

2-Oxo-2,3-dihydro-9H-pyrimido[4,5-b]indole 誘導体 (IXa—k), (XIX 1—32), (XXIXa—c), (XXXa,b) および (XXXIXa—j) 代表例として 2-oxo-3-(3-piperidinopropyl)-2,3-dihydro-9H-pyrimido[4,5-b]indole (IXk) の場合について記す。II 1 g, 3-piperidinopropylamine 3 ml と乾燥トルエン 30 ml の溶液を水分分離器を付して 17 hr 還流攪拌す。冷却後, 析出結晶を沝取, EtOH より再結晶, mp 224—226° (decomp.) の結晶 600 mg を得。その他の誘導体は相当する 3-acylindole 誘導体を相当するアミン類と反応させて得。誘導体は Table I および II に示す。

TABLE V. 2-Benzyloxycarbonylamido-3-aminoacetylindole Derivatives

Compound No.	R	mp (°C)	Formula	Analysis (%)					
				Calcd.			Found		
				C	H	N	C	H	N
XXXII	N(C ₂ H ₅) ₂	179—180	C ₂₂ H ₂₅ O ₃ N ₃	69.63	6.64	11.08	69.28	6.54	10.78
XXXIII	N□	164—165	C ₂₂ H ₂₃ O ₃ N ₃	70.01	6.14	11.13	69.68	6.14	11.24
XXXIV	N□	160—161	C ₂₃ H ₂₅ O ₃ N ₃	70.57	6.44	10.74	70.09	6.55	10.83
XXXV	N□O	187—188	C ₂₂ H ₂₃ O ₄ N ₃	67.16	5.89	10.68	67.37	5.96	10.65
XXXVI	N□NCH ₃	176—177	C ₂₃ H ₂₆ O ₃ N ₄	67.96	6.45	13.79	67.82	6.58	13.69
XXXVII	N□N(CH ₂) ₂ OH	167—168	C ₂₄ H ₂₈ O ₄ N ₄	66.03	6.47	12.84	65.87	6.59	12.87
XXXVIII	N□N(CH ₂) ₃ OH	167—168	C ₂₅ H ₃₀ O ₄ N ₄	66.65	6.71	12.44	66.33	6.87	12.10

2-Oxo-3-benzyl-2,3-dihydro-9H-pyrimido[4,5-b]indole (VIIa) のベンジル化 VIIa 2 g をジメチルスルホキシド 20 ml に入れ、攪拌下に 55% NaH (mineral oil) 350 mg を加え、50° で 2 hr 反応して Na 塩とす。これに塩化ベンジル 1 g を加え 105° で 10 hr 反応す。反応混合物を水に注加、析出結晶を CHCl_3 で抽出、 CHCl_3 を減圧留去す。残留物を溶媒として CHCl_3 を使用し、 Al_2O_3 クロマトで分離精製す。最初の留分を減圧濃縮、残留物を EtOH より再結晶、mp 217—218° の 2-oxo-1,2-dihydro-1,3-dibenzyl-3H-pyrimido[4,5-b]indole (XLI) 7 mg を得。Anal. Calcd. $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{ON}_3$: C, 78.88; H, 5.24; N, 11.50. Found: C, 78.24; H, 5.36; N, 11.45. UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ m μ (log ϵ): 247 (4.21), 270 (4.44), 275.8 (4.57), 330 (4.10).

第 2 の留分を減圧濃縮、残留物を EtOH より再結晶、mp 244—245° の 2-oxo-2,3-dihydro-3,9-dibenzyl-9H-pyrimido[4,5-b]indole (XL) 1.2 g を得。Anal. Calcd. $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{ON}_3$: C, 78.88; H, 5.24; N, 11.50. Found: C, 78.86; H, 5.13; N, 11.37. UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ m μ (log ϵ): 248 (4.42), 268 (4.61), 274 (4.73), 326 (3.93).

Ethyl 1-Benzylindole-2-carboxylate (XLIII) XLII 6.3 g, 55% NaH (mineral oil) 1.6 g をジメチルスルホキシド 40 ml 中 50—60° で 2 hr 攪拌後、塩化ベンジル 4.6 g を加え 100° で 10 hr 加熱攪拌す。反応混合物を氷水に加え、 CHCl_3 で抽出、水洗後 CHCl_3 抽出液を減圧濃縮。残留物を Al_2O_3 クロマトにて精製後、MeOH より再結晶、mp 61—62° の淡黄色針状晶 5.6 g を得。Anal. Calcd. $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{O}_2\text{N}$: C, 77.39; H, 6.13; N, 5.01. Found: C, 77.33; H, 6.16; N, 5.41.

1-Benzylindole-2-carboxylic Acid Hydrazide (XLIV) XLIII 5.1 g, 80% $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 8 g と EtOH 50 ml の混合物を 30 hr 還流す。減圧濃縮後残留物を EtOH より再結晶、mp 181—182° の淡黄色鱗片状晶 4 g を得。Anal. Calcd. $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{ON}_3$: C, 72.43; H, 5.70; N, 15.84. Found: C, 72.37; H, 5.86; N, 15.61.

1-Benzyl-2-benzylloxycarbonylamidoindole (XLV) XLIV 3.8 g を 10% HCl 10 ml に懸濁、 NaNO_2 1.1 g の水 5 ml 溶液と常法により反応させて azide 3.5 g を得。本品 11 g をベンジルアルコール 16 g とトルエン 100 ml の沸騰溶液に少量ずつ加え、さらに 30 min 還流攪拌す。以下常法により処理、mp 約 140° の淡褐色結晶を得。

1-Benzyl-2-benzylloxycarbonylamidoindole (XLV) と DMF およびオキシン塩化磷との反応 XLV 3.56 g の DMF 3 g の溶液を、DMF 5 g とオキシン塩化磷 1.7 g の溶液に 20° で加え、後 35° で 1 hr 攪拌、以下 II の場合と同様に処理。難溶結晶を MeOH より再結晶、mp 145—146° の 1-benzyl-2-benzylloxycarbonylamido-3-formylindole (XLVI) 240 mg を得。Anal. Calcd. $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{N}_2$: C, 74.98; H, 5.24; N, 7.29. Found: C, 74.78; H, 5.30; N, 7.33. UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ m μ (log ϵ): 248 (4.31), 267 (3.96) (肩), 305 (4.18).

母液を減圧濃縮、残留物を 95% aq. MeOH より再結晶、mp 128—129° の N-(1-benzyl-3-formyl-2-indolyl)-N',N'-dimethylformamidine (XLVII) 120 mg を得。Anal. Calcd. $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{ON}_3$: C, 74.73; H, 6.27; N, 13.76. Found: C, 74.79; H, 6.35; N, 13.93. UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ m μ (log ϵ): 270 (4.53), 330 (4.10).

1-Benzyl-2-benzylloxycarbonylamido-3-formylindole (XLVI) とベンジリアミンとの反応 XLVI 179 mg, ベンジリアミン 0.3 ml と乾燥トルエン 30 ml の溶液を水分分離器を付して 19 hr 還流攪拌、冷却後析出結晶を母液より再結晶、mp 244—245° の 2-oxo-2,3-dihydro-3,9-dibenzyl-9H-pyrimido[4,5-b]indole (XL) 142 mg を得。Anal. Calcd. $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{ON}_3$: C, 78.83; H, 5.24; N, 11.50. Found: C, 78.85; H, 5.73; N, 11.52. 本品は VIIa より得た XL と IR 一致。

2-Oxo-3-(3-piperidinopropyl)-2,3-dihydro-9H-pyrimido[4,5-b]indole (IXk) のベンジル化 IXk 2.5 g, 55% NaH (mineral oil) 425 mg, 塩化ベンジル 1.12 g とジメチルスルホキシド 30 ml を VIIa のベンジル化と同様に反応、処理し、1,3-二置換体 (XLIX) 43 mg, 3,9-二置換体 (XLVIII) 270 mg を得。XLVIII は XLVI と 3-piperidinopropylamine との反応で得られた結晶と IR および UV スペクトルで同定。

2-Oxo-3-phenyl-2,3-dihydro-9H-pyrimido[4,5-b]indole (IXb) のベンジル化 IXb 1.4 g, 55% NaH (mineral oil) 288 mg, 塩化ベンジル 760 mg とジメチルスルホキシド 20 ml を同様に反応、処理し、1,3-二置換体 (LI) 86 mg, 3,9-二置換体 (L) 660 mg を得。L は XLVI とアニリンとの反応で得た結晶と IR および UV スペクトルで同定。

2-Oxo-3-benzyl-2,3-dihydro-9H-pyrimido[4,5-b]indole (VIIa) と Cinnamyl Chloride との反応 VIIa 500 mg, 55% NaH (mineral oil) 88 mg, cinnamyl chloride 305 mg とジメチルスルホキシドを同様に反応、処理し、1,3-二置換体 (LIII) 93 mg, 3,9-二置換体 (LII) 140 mg を得。

2-Oxo-3-(3-piperidinopropyl)-2,3-dihydro-9H-pyrimido[4,5-b]indole (IXk) と Cinnamyl Chloride との反応 IXk 500 mg, 55% NaH (mineral oil) 78 mg, cinnamyl chloride 270 mg とジメチルスルホキシド 10 ml を同様に反応、処理し、1,3-二置換体 (LV) 33 mg, 3,9-二置換体 (LIV) 167 mg を得。

謝辞 本研究にあたり御鞭撻を頂いた当研究所長 砂川玄俊博士、元素分析ならびに物理恒数の測定を担当された物理化学研究室内の諸氏に深謝します。