OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	1, 4-ベンゾジアゼピン誘導体の新規合成法に関する研究
Author(s)	稲葉, 茂穂
Citation	大阪大学, 1976, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/31680
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

【10】

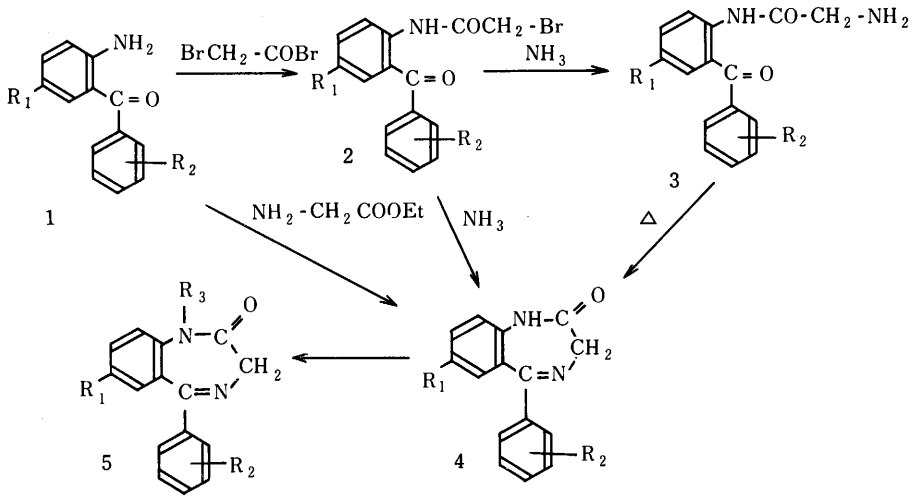
氏名・(本籍)	稲葉茂穂
学位の種類	薬学博士
学位記番号	第3768号
学位授与の日付	昭和51年12月18日
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当
学位論文題目	1,4-ベンゾジアゼピン誘導体の新規合成法に関する研究
論文審査委員	(主査) 教授 田村 恭光 (副査) 教授 池原 森男　教授 枡井雅一郎　教授 佐々木喜男

論文内容の要旨

Sternbachらにより Chlordiazepoxide[1], Diazepam[2] が発見されて以来，1,4-ベンゾジアゼピン誘導導体[3]は，中枢神経抑制剤としてすぐれた効果が認められ，多くの化合物が鎮静剤，抗痙攣剤，睡眠剤として実用化されている。

その代表的なものは次の如くである。

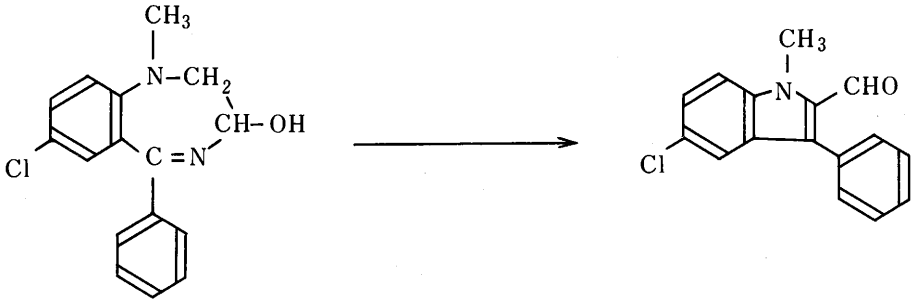
(1) 0—アミノベンゾフェノン誘導体(1)にブロムアセチルブロマイドを作用させて，得られるブロムアセトアミド体(2)にアンモニアを作用させ，1,4—ベンゾジアゼピン—2—オン誘導体(4)を得る方法[3a]。



(2) 0－アミノベンゾフェノン誘導体(1)をグリシンエチルエステルと加熱し，直接1,4－ベンゾジアゼピン－2－オン誘導体(4)を得る方法。[3a)]

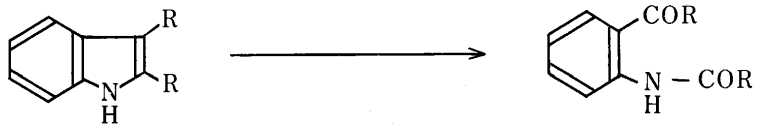
これに対し，多数の研究者により，より有用な製法の開発を目指して，いくつかの方法が報告されているが，[4)]より優れた製法は見出されていない。

著者は，Metlesicsら[5)]の3－ヒドロキシ－2,3－ジヒドロ－5－フェニル－1H－1,4－ベンゾジアゼピン(6)のアルカリ加水分解によるインドール－2－カルボキサアルデヒド(7)生成の報告，[5)]



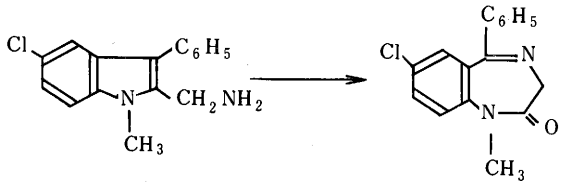
6

およびWitkopら[6)]のインドールの酸化によるジアシル誘導体(9)生成の報告に着目して，インドール



8　　9

の環拡大によるベンゾジアゼピン－2－オンの合成を思い立った。その結果，2－アミノメチルインドール誘導体(17)をクロム酸で酸化すると，インドール環の環拡大を起して，好収率で，1,4－ベンゾジアゼピン誘導体(19)が得られることがわかった。



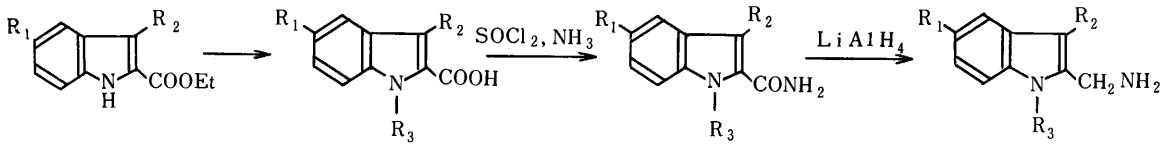
17　　19

そこで，この反応を各種 1,4－ベンゾジアゼピン－2－オン誘導体の合成に適用すべく，各種2－アミノメチルインドール誘導体の合成法を確立すると共に，種々の置換基を有する2－アミノメチルインドールの酸化による 1,4－ベンゾジアゼピン－2－オンの合成を検討した。

また，1－アミノエチル－インドール誘導体および，ピラジノインドールの酸化反応についても検討し，2,3－ジヒドロ－1H－1,4－ベンゾジアピンの新合成法を見出した。

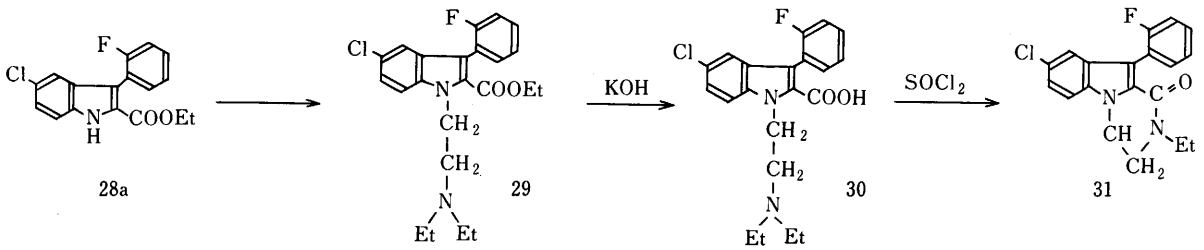
2－アミノメチルインドール誘導体の合成

N位にメチル，シクロプロピルメチル基を有する2－アミノメチル－5－クロル－3－フェニルインドール誘導体（110：R_1＝Cℓ, R_2＝C_5H_5, R_3＝CH_3又は ▷—CH_2—）は，Hughes らの方法[7]に準拠して合成したインドールエステル(107: R_1＝Cℓ, R_2＝C_2H_5)をアルキル化した後，加水分解して，インドールカルボン酸(108: R_1＝Cℓ, R_2＝C_6H_5, R_3＝CH_3又は ▷—CH_2—）とし，次いで酸クロリドとした後，アンモニアと反応させ，得られるアミド（109: R_1＝Cℓ, R_2＝C_6H_5, R_3＝CH_3又は ▷—CH_2—）を水素化リチウムアルミニウムで還元して合成することができた。



107　108　109　110

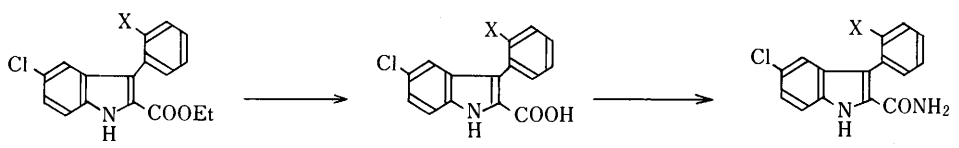
N位にジエチルアミノエチル基を有するインドール(37)の場合は，上記の方法[7]に準拠して合成したインドールエステル（**28a**; **109**: R_1＝Cℓ, R_2＝0－F－C_6H_5－, R_3＝H）にジエチルアミノエチル基を導入し，**29**とした後，加水分解し，得られた1－ジエチルアミノエチルインドール－2－カルボン酸(30)を塩化チオニルと加熱した所，対応する酸クロリドは得られず，分子内閉環したピラジノインドール(31)が生成した。



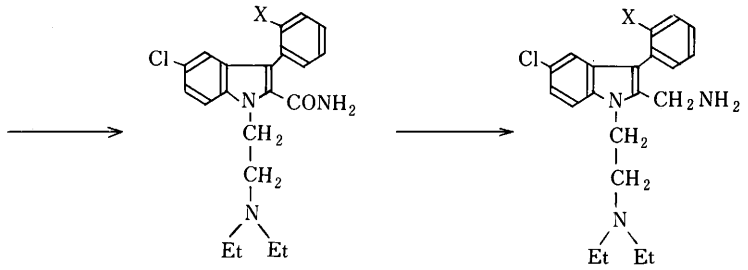
28a　29　30　31

そこで，上記の方法で合成したインドール－2－カルボン酸アミド〔**33**：**109**：R_1＝Cℓ, R_2＝0－X・C_6H_5（X＝H, F又はCℓ），R_3＝H）にジエチルアミノエチル基を導入して**34**となし，次いで水素化リチウムアルミニウムで還元して，2－アミノメチルインドール**37**を得た。

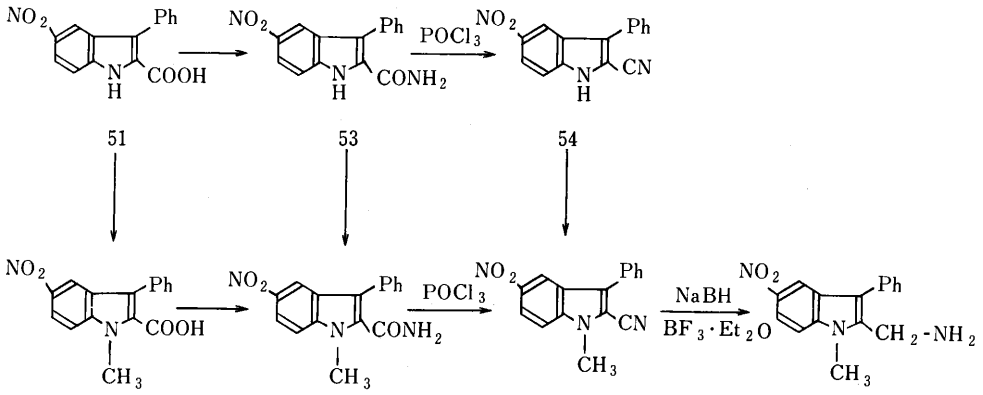
ニトロ基を有する化合物(58)の場合は，上記と同様の方法で合成したインドール－2－カルボン酸アミド(57)を，オキシ塩化りんと処理して対応するニトリル(55)とした後，テトラヒドフラン中，水素化硼素ナトリウム－三弗化硼素でシアノ基のみを選択的に還元して，2－アミノメチルインドール(58)を得ることができた。



28　32　33



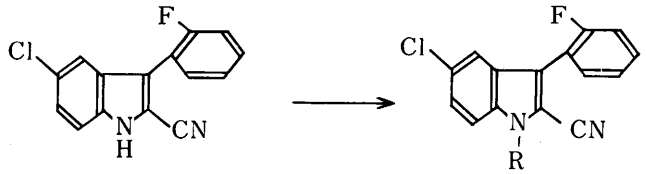
34　　37



51　　53　　54

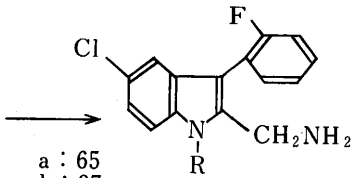
56　　57　　55　　58

他に還元を受ける置換基のない場合は，上記と同様な方法で得たインドール－２－カルボニトリル（**64**，**36**又は**67**）を，水素化リチウムアルミニウムで還元することによっても，２－アミノメチルインドール（**65**，**37**又は**68**）が得られた。



35a

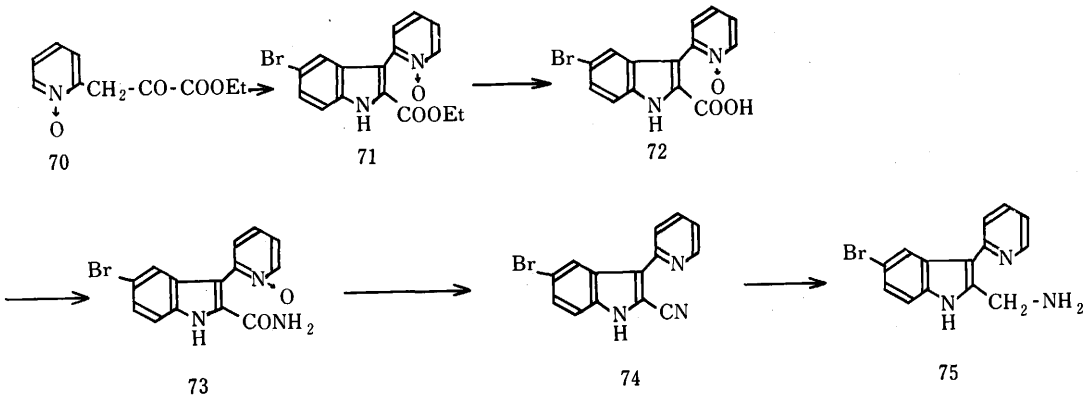
a：64
b：36
c：67



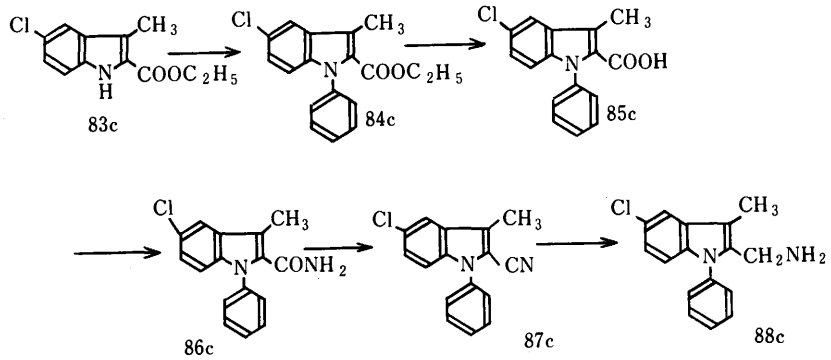
a：65
b：37
c：68

R＝a: CH_3
b: $(Et)_2 \cdot N \cdot CH_2 \cdot CH_2$
c: $CH_3 \cdot S \cdot CH_2 \cdot CH_2$

3－（2－ピリジル）－2－アミノメチルインドール(75)は，インドール－2－カルボニトリル(74)を水素化リチウムアルミニウムで還元して得たが，このニトリル**74**はピリジルピルビン酸エチルH-オキシド[8]をp-ブロムフェニルヒドラジン塩酸塩と酢酸中加熱して，インドール・エステル(71)を得た後，上記と同様な方法でインドール－2－カルボン酸アミド(73)とし，この**73**を三塩化りん，次いでオキシ塩化りんと加熱することにより収率よく得られた。



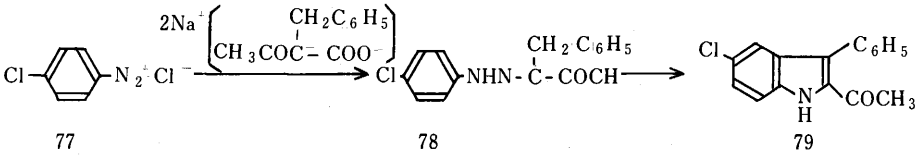
3－メチル－1－フェニル誘導体（**88c**)の場合も，Hughesの方法[7]に準じてインドールエステル（**83c**)を得た後，この**83c**を臭化第一銅の存在下，ブロムベンゼンと加熱して，1－フェニル・インドール・エステル（**84c**）とし，次いで，上記の方法に準じてインドールカルボニトリル（**87c**）を得，このニトリル**87c**を水素化リチウムアルミニウムで還元して，2－アミノメチルインドール誘導体（**88c**）を得た。



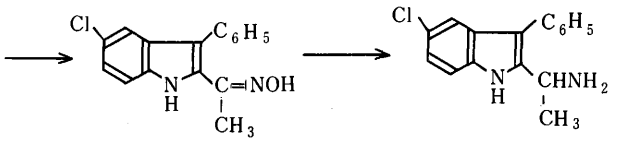
2－アミノメチル－3－ベンジル－5－クロル－1－メチルインドール（**88b**；**110**：R_1＝Cℓ，R_2＝－CH_2-C_6H_5）も，Hughesの方法[7]に準じて3－ベンジル・インドールエステル（**107**：R_1＝Cℓ，R_2＝－CH_2-C_6H_5）を合成し，上記の方法に準じて，メチル化，加水分解の後アミド化し，得られるイン

ドール－２－カルボン酸アミド（**109**：$R_1=C\ell$, $R_2=-CH_2-C_6H_5$, $R_3=CH_3$）を水素化リチウムアルミニウムで還元して得られた。

２－（１－アミノエチル）－インドール(**81**)は，ベンジルアセト酢酸ナトリウム塩とｐ－クロルベンゼンジアゾニウム塩より得られた２－アセチルインドール(**79**)をヒドロキシルアミンでオキシム化し，得られるオキシム(**80**)を水素化リチウムアルミニウムで還元して，得ることができた。



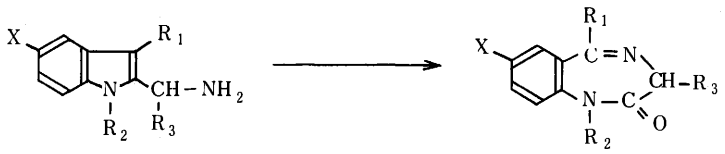
77　　78　　79



２－アミノメチルインドールの環拡大による1,4 －ベンゾジアゼピン－２－オンの合成

各種２－アミノメチルインドールを，酢酸中３倍モルのクロム酸と反応させると収率よく 1,4－ベンゾジアゼピン－２－オン誘導体を得ることができた。反応条件および収率は，下表（第１表）に掲げた。

第 1 表



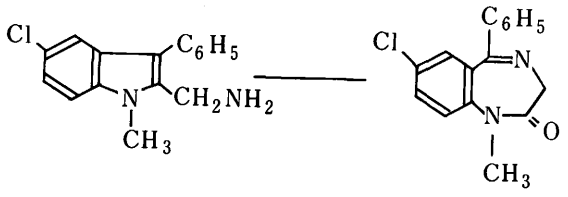
111　　112

R_1	R_2	R_3	X	111	Oxidizing agent	Mole ratio	solvent	Temp Tim(hr)	Yield (%)
Ph	CH_3	H	Cl	hydrochloride	CrO_3	3	AcOH	RT, 12	71
Ph	CH_2^-	H	Cl	hydrochloride	CrO_3	3	AcOH	RT, 12	76
o-F-Ph	CH_3	H	Cl	sulfate	CrO_3	3	AcOH	RT, over night	83
Pn	CH_3	H	NO_2	hydrochloride	CrO_3	3	AcOH	RT, 23	92
Ph	H	CH_3	Cl	hydrochloride	CrO_3	3	AcOH	RT, 24	75
2-Py	H	H	Br	dihydrochloride	CrO_3	5	AcOH	40℃	70
o-F-Ph	Et Et >N-CH_2-CH_2-	H	Cl	dihydrochloride	CrO_3	3	AcOH	RT	28
				dihydrochloride	O_3		HCOOH	11～14℃	72
				dihydrochloride	O_3		AcOH	17～19℃	63
o-Cl-Ph	Et Et >N-CH_2-CH_2-	H	Cl	dihydrochloride	O_3		HCOOH	10～18℃	32
Ph	Et Et >N-CH_2-CH_2-	H	Cl	dihydrochloride	O_3		AcOH	17～20℃	33
CH_3	Ph	H	Cl	Hydrochloride hy	CrO_3	3	AcOH	RT, 3	60
Ph-CH_3	CH_3	H	Cl	free	O_3		AcOH	15～20℃	62
o-F-Ph	CH_3S CH_2-CH_2-	H	Cl	hydrochloride	CrO_3		AcOH	RT	82

Ph : phenyl

Py : pyridyl

2－アミノメチル－5－クロル－1－メチル－3－フェニルインドール塩酸塩（**17**; 111: X＝Cℓ, R R_2＝CH_3, R_1＝C_6H_5, R_3＝H）を酢酸中クロム酸酸化する場合のクロム酸量は，第2表に示す如く，反応を完結させるに十分量は3倍モルであった（参考論文5）。この反応液を水で稀釈した所，(**19**)のクロム酸(H_2CrO_4)塩が，61%の収率で折出した（参考論文)。また，2－アミノメチル－1－メチル－5－ニトロ－3－フェニルインドール塩酸塩（**58**; 111: X＝NO_2, R_2＝CH_3, R_1＝C_6H_5, R_3＝H）を酢酸中，クロム酸と反応させた場合は，反応液から，対応する 1,4－ベンゾジアゼピン－2－オン（**112**：X＝



17　　19

Molar Ratio [CrO_3/(17)]	1	2	25	3	35	4
Yield,	32	70	79	91	89	90

A 3.26 mmoles.　B The reaction time was 2 hr at 30°.

NO_2, $R_2=CH_3$, $R_1=C_6H_5$, $R_3=H$) の$CrO_3\cdot HC\ell$塩が反応液から析出し，これを中和して，遊離塩基の 1,4—ベンゾジアゼピン—2—オンが91%の収率で得られた。これらの事実は，2—アミノメチルインドールより，1,4—ベンゾジアゼピンの生成は，酸性下で，既に進行していることを示す。

3—（2—ピリジル）—2—アミノメチル—5—ブロムインドール二塩酸塩（**75**; 111: X=Br, $R_1=$2—ピリジル，$R_2=R_3=H$) の場合は，5倍モルのクロム酸を用いて，5—（2—ピリジル）—1,4—ベンゾジアゼピン—2—オン（**112**: X=Br, $R_1=$2—ピリジル，$R_2=R_3=H$) を，70%の収率で得た。

1—（β—ジエチルアミノエチル）—2—アミノメチル—5—クロル—3—（o—フルオルフェニル）インドール二塩酸塩（**111**: X=$C\ell$, $R_3=H$, $R_1=$o—F—C_6H_5, $R_2=(Et)_2N-CH_2-CH_2-$）を，3倍モルのクロム酸を用いて反応させた場合は，目的の1,4ベンゾジアゼピン—2—オン（**112**: X=$C\ell$, $R_1=$o—F—C_6H_5, $R_2=(Et)_2N-CH_2-CH_2-$, $R_3=H$)の収率は28%と低く，酸化剤としてオゾンを用いた所，72%の収率で目的の 1,4—ベンゾジアゼピン—2—オンを得ることができた。

2—（1—アミノエチル）インドール誘導体（**81**; 111: X=$C\ell$, $R_1=C_6H_5$, $R_2=H$, $R_3=CH_3$) をクロム酸と反応させた場合も，対応する3—メチル—1,4—ベンゾジアゼピン—2—オン誘導体（**112**: X=$C\ell$, $R_1=C_6H_5$, $R_2=H$, $R_3=CH_3$) が好収率で得られた。

3—メチル—1—フェニル化合物の場合も，2—アミノメチルインドール誘導体（**88c**; 111: X=C$C\ell$, $R_1=CH_3$, $R_2=C_6H_5$, $R_3=H$) を3倍モルのクロム酸と反応させて，5—メチル—1—フェニル—1,4—ベンゾジアゼピン—2—オン誘導体（**112**: X=$C\ell$, $R_1=CH_3$, $R_2=C_6H_5$, $R_3=H$) が得られた。3—ベンジル体の場合は，その2—アミノメチルインドール誘導体（**111**: X=$C\ell$, $R_1=-CH_2-C_6H_5$, $R_2=CH_3$, $R_3=H$) をオゾン酸化して，5—ベンジル—1,4—ベンゾジアゼピン—2—オン誘導体（**112**: X=$C\ell$, $R_1=-CH_2-C_6H_5$, $R_2=CH_3$, $R_3=H$) を得た。

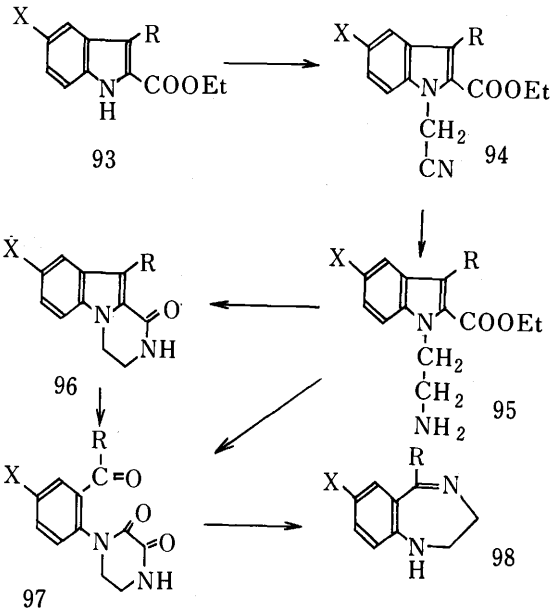
1—メチルチオエチル化合物の場合，2—アミノメチルインドール誘導体（**111**: X=$C\ell$, $R_1=$o—F—C_6H_5, $R_2=CH_3-S-CH_2-CH_2-$, $R_3=H$) 塩酸塩を，8倍モルのクロム酸と反応させた所，1—（β—メチルスルホニルエチル）—ベンゾジアゼピン—2—誘導体（**112**: X=$C\ell$, $R_1=$o—F—C_6H_5, $R_2=CH_3-SO_2-CH_2-CH_2-$, $R_3=H$) が得られた。

1—アミノエチル—インドール誘導体より，**2,3**—ジヒドロ—1H—**1,4**—ベンゾジアゼピンの合成

前記の方法で合成したインドールエステル(**93**)を，N—シアノメチル化し，次いでシアノ基を還元して得られる1—アミノエチルインドール(**95**)の酸化反応を検討した。

1—アミノエチル—インドールより，直接ベンゾジアゼピンは得られなかったが，一旦，2,3—ピペラジンジオン(**97**)が得られ，このピペラジンジオン**97**を加水分解した所，2,3—ジヒドロ—1H—1,4—ベンゾジアゼピン(**98**)を得ることができた。

1—アミノエチルインドール(**95**)は，塩酸塩として単離されたが，容易に閉環して，ピラジノインドール(**96**)として得られた。このピラジノインドール**96**を酸化しても，同じく，2,3-ピペラジンジオン**97**が得られた。

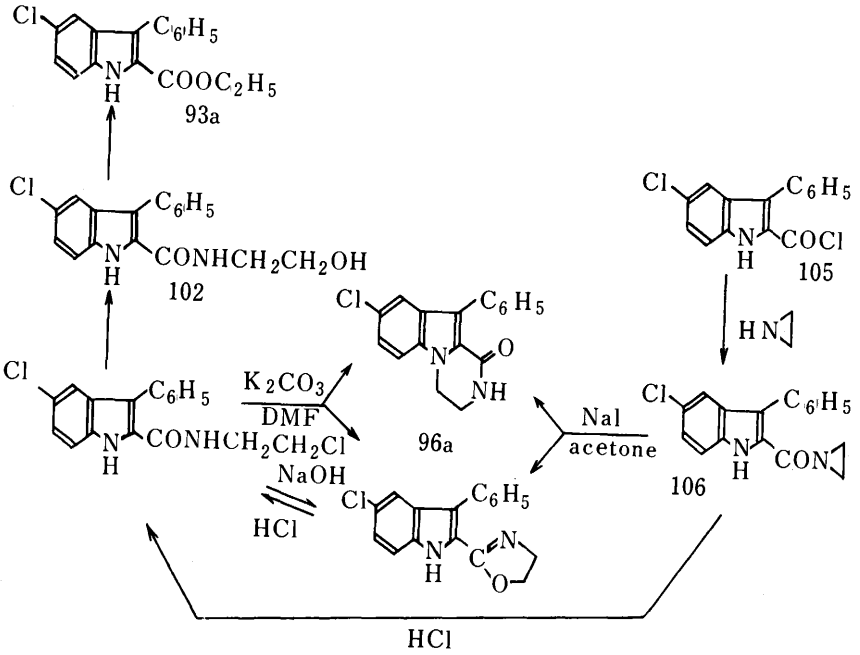


a: R=C_6H_5, X=Cl

b: R=C_6H_5, X=NO_2

c: R=2-C_5H_4N, X=Cl

d: R=2-C_5H_4N, X=Br



ピラジノインドール（**96a**）[**96**：R＝C_6H_5，X＝Cℓ]は，インドールエステル（**93a**）を，エタノールアミンと縮合させた後，クロル化し，得られるN－（2－クロルエチル）インドール－2－カルボン酸アミド（**103**)をジメチルホルムアミド中，炭酸カリと加熱することによっても得ることができた。

また，インドールカルボン酸クロリドを，アジリジンと反応させた後，得られる（**106**)を沃化ソーダと反応させても，ピラジノインドール**96a**を得ることができた。

結　論

2－アミノメチル－インドール誘導体を，クロム酸またはオゾンを用いて酸化すると，インドール環の環拡大を起して，1,3－ジヒドロ－2H－1,4－ベンゾジアゼピン－2－オン誘導体が収率よく得られることを明かにすると共に，原料の2－アミノメチル－インドールの合成法を確立し，本法が1,4－ベンゾジアゼピン－2－オン誘導体の一般的合成法として有用な方法であることを明かにした。

また，1－アミノエチル－インドール誘導体または，ピラジノイドール誘導体を，クロム酸またはオゾン酸化すると，2,3－ピペラジンジオン誘導体が得られ，これを加水分解すると，2,3－ジヒドロ－1H－1,4－ベンゾジアゼピンが得られることを明かにした。

引　用　文　献

1）L. H. Sternbach, E. Reeder: J. Org. Chem., *26*, 1111(1961).

2）L. H. Sternbach and E. Reeder: J. Org. Chem., *26*, 4936(1961).

3）a) L. H. Sternbach, R. I. Fryer, W. Metlesics, E. Reeder, G. Sach and A. Stempel: J. Org. Chem., *27*, 3788(1962).

b) A. Stempel and F. W. Landgraf: J. Org. Chem., *27*, 4675(1962)

c) R. I. Fryer, G. A. Archer, B. Brust, W. Zally and L. H. Sternbach: J. Org. Chem., *30*, 1308(1965).

d) R. I. Fryer, J. V. Early and L. H. Sternbach: J. Org. Chem., *30*, 521(1965).

e) R. I. Fryer, D. Winter, L. H. Sternbach: J. Heterocyclic Chem., *4*, 355(1967).

f) L. H. Sternbach, G. A. Archer and E. Reeder: J. Org. Chem., *28*, 3013(1963).

g) L. H. Sternbach, E. Reeder and G. A. Archer: J. Org. Chem., *28*, 2456(1963).

h) G. A. Archer and L. H. Sternbach: J. Org. Chem., *29*, 231(1964).

4）a) 川合：日化，*81*, 102（1967）；戸井，石若，去来川，伏崎：日本化学会，第21年会（1968），講演予稿集，*3*, 1762.

b) C. Podesva and E. Cullen: Netherland Patent 650046; C. A., *64*, 5120(1966).

c) F. H. McMillan and R. M. Novock: Canadian Patent 771, 171(1967); F. H. McMillan and Pattison: U. S. 3,192, 199(1965).

d) S. C. Bell, T. S. Sulkowski, C. Gochman and S. J. Childress: J. Org. Chem., *27*, 562 (1962).

e) M. ロウ, J. ローリヒト, ラ・キスファルデイ：特許公報, 昭45—25909; 昭45—10753
5) W. Metlesics, G. Silverman and L. H. Sternbach: J. Org. Chem., *29*, 1621(1964).
6) B. Witkop: Ann., *556*, 103(1944); B. Witkop and H. Fiedler: ibid., *558*, 91(1947); B. Witkop: ibid., *558*, 98(1947); B. Witkop and J. B. Patrick: J. Am. Chem. Soc., *74*, 3855, 3861(1952).
7) G. K. Hughes and F. Lions: J. Proc. Roy. Soc. N. S. Wales, *71*, 475(1938).
8) R. Adams and S. Miyano: J. Am. Chem. Soc., *76*, 3168(1954).

論文の審査結果の要旨

本論文は，2—アミノメチルインドール誘導体をクロム酸またはオゾン酸化するとインドール環の環拡大を起して，1,3—ジヒドロ—2H—1,4—ベンゾジアゼピン—2—オン誘導体が高収率で得られることを明らかにすると共に，中間原料である2—アミノメチルインドールの合成法を確立，この方法が中枢神経抑制剤として重要な1,4—ベンゾジアゼピン—2—オン誘導体の有用な一般合成法となることを明らかにした。

この研究は合成化学に貢献するところ大で学位論文に値するものと認める。