

フロログルチンモノメチルエーテル並にパラオキシアセトフェノン：水溶液（B）をベンゾールを以て再三抽出し、抽出液よりベンゾールを除けば初め流動状であるが暫くして結晶化する無色の残渣を残す。その水溶液は甘味を有し、 FeCl_3 溶液にて紫堇色を呈し、塩酸松材反応は紫赤色である。又ツァイゼルのメトキシ基定量法を試みると AgNO_3 溶液を白濁する。恐らくフロログルチンモノメチルエーテルであろう。ベンゾール蒸発残渣の残りをアルコール 10cc に溶し、酢酸カリ 0.3g、次に塩酸セミカルバチッド 0.3g の濃厚水溶液を加えて水浴上に 3 時間煮沸し、反応物を蒸発乾燥後水 20cc を加えて放置すれば徐々に針状結晶を析出する。一夜後結晶を濾取し、水より再結晶すれば無色の針状結晶（約 4mg）となる。Fp 199° 、パラオキシアセトフェノンのセミカルバゾン（Fp 201° ）と混融しても融点は降下しない。

最初に得られた重曹溶液（A）を酸性とするに黄白色の絮状物を僅かに析出する。よつて食塩を飽和してエーテル抽出を行い、抽出液よりエーテルを除けば少量の類褐色樹脂状物質を残すが結晶化しない。

栗原藤三郎：モノヘテロダイフェニレン化合物の研究（第 1 報）

カルバツオール誘導体の研究

緒 言

カルバツオールは石炭タールのアントラセン部に存在し、苛性カリによつて前者から分離され、その應用は従来色素工業の方面にのみ止り合成医薬品の原料としてはあまり顧みられなかつた。

而し天然の植物成分と比較して考えて見るとカルバツオール核はストリヒニンやブルシンの骨核であると共にハルミン、ヨヒンビン、ルテカルピン等のアルカロイドと至近の関係にあると考えられ、その薬理作用の研究も未開拓ではあるが相当利目して待つべきものがあるのではないかと思推される。

ドイツに於いては且つて Carbacain なる名称で Carbazol-N-Carbonsäureaminoalkylester が局所麻酔剤として製造され、又、3,6-dijodcarbazol がヨードホルム代用の消毒剤として送り出された。

然るに我が國に於いては他のタール副産物の化学的研究に比してカルバツオールの研究は殆んど行われていなかったと云うも過言ではない。

そこで著者はカルバツオールの化学を吟味しその誘導体を合成し医薬品の方面へ應用することを企図した。

先ずニトロ化、スルホン化、ハロゲン化等の基礎的事項の中、不明確な部に検討を加え、次で新しいカルバツオール系スルホンアミド及びカルボン酸誘導体としての各種の局所麻酔剤の合成を行い、この間に若干の實際的に有用と思われる新物質を把握した。更にベンゾカルバツオールから出発して、5,6-ベンゾカルバツオール-1,9-ジケトーピペラジン類を製造して天然アルカロイドと類似構造を有する物質を創製しようとした。

以上の研究は高木誠司先生の指導の下に行われたものである。

カルバツオールカルボン酸誘導体の合成

カルバツオール自体の薬理作用は未だ究明されていないが Knoefel 氏¹⁾ Burtner²⁾ 及び Lehmann 氏等は若干の局所麻酔性を有する誘導体を合成している。著者は更に深くこの方面を探究するためにカルバツオールカルボン酸に種々の局所麻酔性側鎖を結合すると共に 6 位及び 9 位にこれが増強性置換基を導入し又 2 個のカルボキシ基をもつ誘導体を合成し、これらの物質の薬理作用を検定した。

(1) カルバツオールに対するフリーデルクラフツ反応

カルバツオールの二硫化炭素又はニトロベンゾール溶液に AlCl_3 と酸ハロゲン化物を反応せしめるとアルキルケトンが好収量で得られる³⁾。この際に N-アルキルカルバツオールを用いると 3 置換体更に 3,6 置換体を生じ、

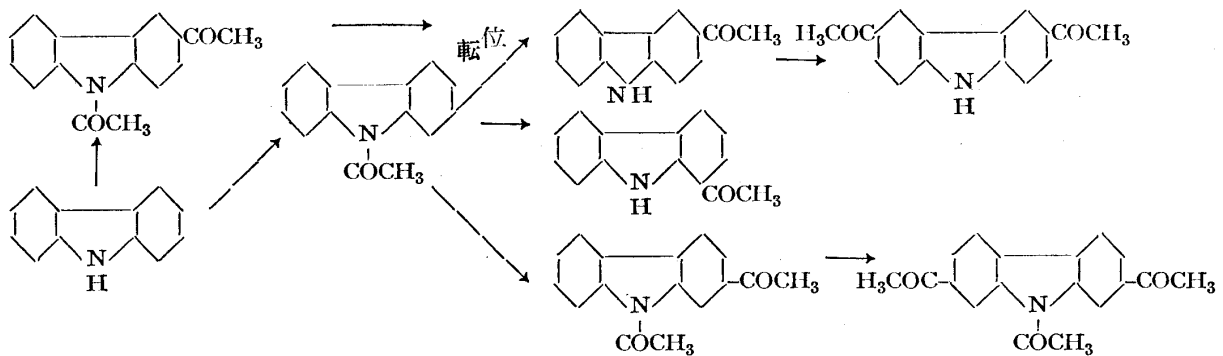
1) J. Pharmacol. exp. Therapeutics, **47**, 69~78. 2) J. Am. Chem. Soc. **62**, 527 (1940).

3) Williams Plant. Soc. **1934**, 1142. Meitzner. J. Am. Chem. Soc. **57**, 2327 (1935), D.R.P. 555312, Soc. **1935** 742.

N-アシルカルバツオールを原料とすると 2 及び 2,7 置換体が生成する。二置換体を一挙に得ることは、困難でモノ置換体に更に反応をくりかえす方が有利で、ニトロベンゼン中で温度を高めて反応を行えば樹脂状物質が副生し、二置換体の収量は減少する。

又 N-アセチルカルバツオールのニトロベンゼン溶液に塩化アルミニウムを加えて Fries 転位を行わせることも可能であつて、この場合は 3-アセチルカルバツオールを主生成物としし 1-アセチル化合物小量が副生する。これらの化合物の融点は次の如くである。

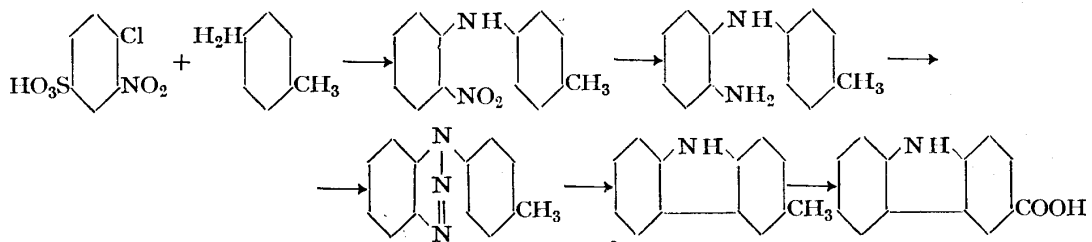
1-アセチルカルバツオール	131°
2-アセチルカルバツオール	226°
3-アセチルカルバツオール	167°
3,6-ジアセチルカルバツオール	232°
3,9-ジアセチルカルバツオール	153°



(2) カルバツオールカルボン酸の合成

カルボン酸の一般製法としての側鎖の酸化、ニトリルの鹼化グリニャー反応等はカルバツオール核に於いても適用される。以下これらの製法について略述する。

(a) メチルカルバツオールの合成及びその酸化 本法から誘導されたカルボン酸はカルボキシル基の置換位置は明確であるから他の方法で合成された物質の置換位置を確認するために必要な基本物質となる。例えばカルバツオール-3-カルボン酸の合成は下のように行われるが、3-メチルカルバツオール⁴⁾までの収率は概してよくないから実際的に酸誘導体の合成手段として用いるには不適當であろう。



上記の反応の中メチルカルバツオールは aziimid 化合物を海砂と混じて蒸溜するとき 20% の収量で得られるが、著者の研究によると蒸溜の際海砂量を減じてなるべく高度に減圧すれば更に10%収率を増大することができる。

(b) メチルケトンの酸化 上記のフリーデルクラフツ反応によつて得られたるアルキルケトン特にメチルケトンはカルボン酸の合成原料として最も都合がよい。これらを酸に変ずるには従来はアルカリ熔融酸化法が行われている。即ちメチルケトンを 5-10倍量の 230°~250°に加熱した苛性カリ中に投じて熔融する。而し 9 位にアルキル基を置換したN-アルキル-カルバチルケトンを本法によつて酸化すると、収率が甚だ悪くなり、15~20%

4) W. Borsche, Ber. 40, 378 (1907).

位しか得られない。

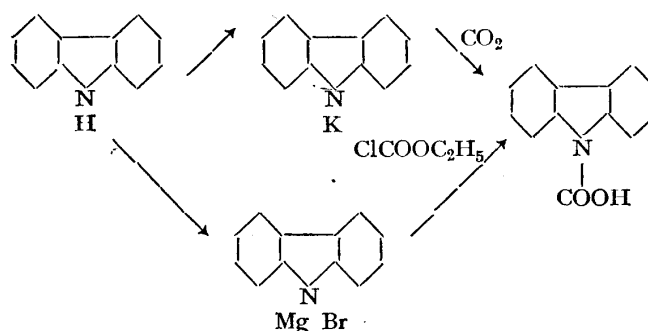
著者はそれ故電解酸化法や次亜塩素酸ソーダ又は次亜ブrom酸ソーダによる酸化を試みたが前者の場合には特記すべきものを得られなかつた。次に β -Naphtioicacid 製法に於ける Newman, Holmes 氏⁵⁾の方法に準拠して、次亜ハロゲン酸を用いて酸化を行うと70%以上の好収量でカルボン酸を合成し得たので爾後専らこの方法によつて種々のカルボン酸を得ている。

(c) カルバチールニトリルの鹼化 アミノカルバツオールを常法によつてジアゾ化し青化第一銅でニトリル⁶⁾に変じてこれを鹼化する。ジアゾ化には塩酸、硫酸等いずれでも使用できるが著者の使用した酸の中では臭化水素酸が最も円滑迅速に反応し良好な成績を挙げ得るようになる。

ニトリルの鹼化には温時核にスルホン置換を起すために硫酸は用いられない。酒精性カリ液でアンモニアガスの発生が終るまで煮沸するのが最もよい。

(d) グリニャー反応 Ciamician, Silber⁷⁾ はカルバツオールカリウムを 260° に加熱して、炭酸ガスを通じてN-カルボン酸を得ているが追試して見ると加熱しつつ炭酸ガスを通ずるので反応物は固塊となり、表面にだけ反応が行われ不均一となり、収量はよくなかつた。

N-カルボン酸の製法には先ずカルバツオール-N-マグネシウムブロミドを作り、このもののエーテル溶液に CO_2 を飽和するか又はクロル炭酸⁸⁾エステルを反応させてN-カルボン酸エチルとし、これを鹼化してカルボン酸にした方が好結果を示す。これを図示すると下の如くである。



(3) カルバツオールカルボン酸の性質

カルボン酸及びエステルの融点は下の如くである。

3-カルボン酸	Fp 278	メチルエステル	Fp 165	エチルエステル	Fp 183
2-カルボン酸	Fp 298	メチルエステル	Fp 173		
1-カルボン酸	Fp 267	エチルエステル	Fp 151		
9-カルボン酸	Fp 274	エチルエステル	Fp 178		
3,6-ジカルボン酸	Fp 370	メチルエステル	Fp 203		
3,9-ジカルボン酸	Fp 285	—	—		

いずれもアルコール、メタノール、氷醋酸に易溶でエーテル、クロロホルムベンゼン等には難溶である。

アンモニア、炭酸アルカリにはよく溶解して造塩し、ジアゾメタンではエステルを作る。

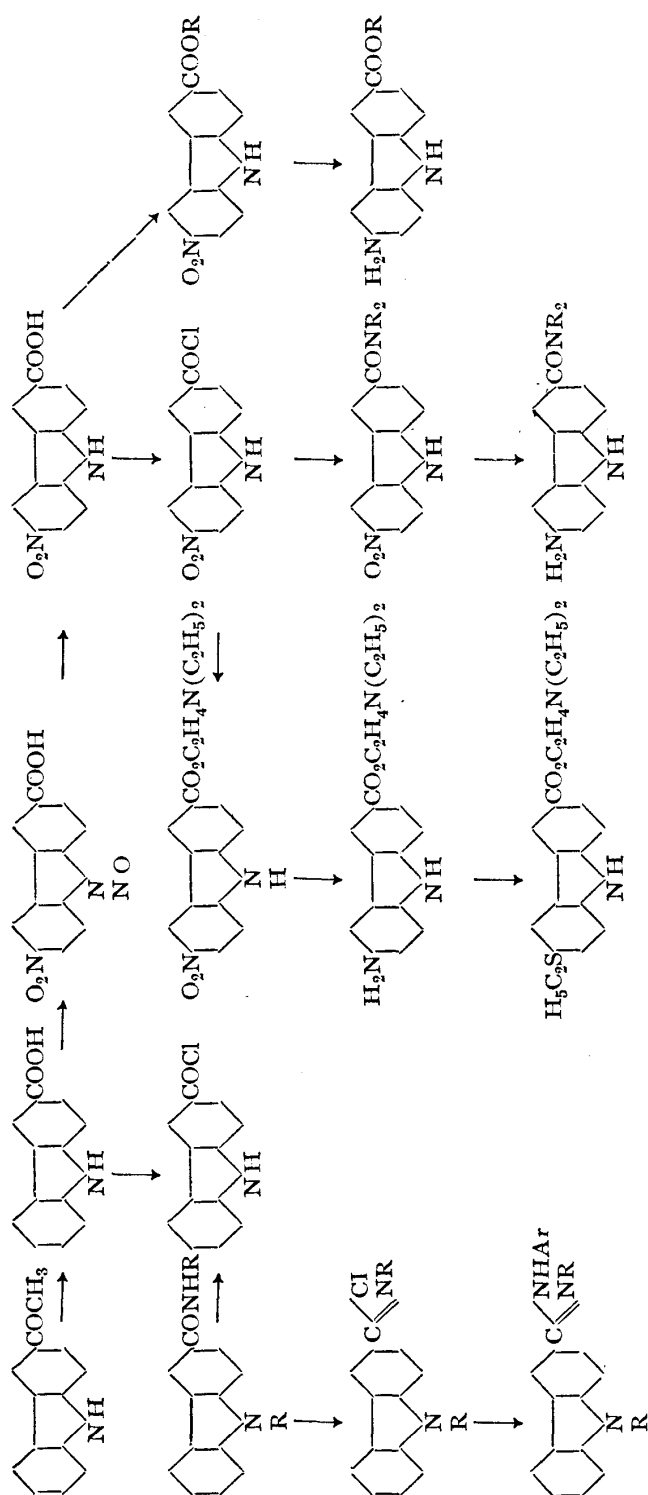
(4) カルバツオールカルボン酸誘導体の合成及びその局所麻醉性

カルバツオールカルボン酸の誘導体の中には局所麻醉性を有するものが若干得られている。

著者はかかる性質を強度に有する物質を得ようとして、種々の物質を合成し、別表に示すように、その表面麻醉力を検定した。その合成経過の一部を図示すると次の如くである。

5) Org. Synth. Coll. Vol. 695, (6) Friedl. 17, 538.

7) Gazzetta, 1882, 272~280. 8) Ber. 37, 4538 (1904) Soc. 93, 1824 (1908).



基を結合したものはジアルキルアミノ化合物より効力は小さい。

(6) 6-アミノ-3-カルボン酸エステル類は無効である。

(7) N-alkyl-N'-phenethyl carbazylamide もカルボン酸から誘導されるが中等度の作用を有する。

本研究につき御指導を賜った高木誠司博士研究上の御便宜を扱われた学長宮道悦男博士に深謝の意を表し、又研究に協力せられた伊藤琢郎氏、元素分析を施行せられた京大薬学科及び今村正二氏に御礼申上げる。

局所麻酔性の検定には先ず舌上試験を行い効力を有するものは家兎角膜反射試験により其の強度をコカインの起す局所麻酔性の強度と比較した。家兎による試験は一侧の眼には一定濃度のコカインを他側には一定の濃度の検体の溶液を点じて、直後及び以後一定時間間隔をおいて刺戟毛で角膜を刺戟して反射の有無を検し、刺戟毛に対する反射が消失したならば針で軽く刺戟して知覚の有無を調べ、かようにして両眼について検体とコカインの作用の強度及び持続時間を比較した。

次に著者の実験や文献を総合して構造と薬理作用との間の関係を考察すると大体次のようなことが結論されるように思われる。

(1) カルボン酸の位置では同一側鎖をつけた際には3位のは1位よりも強力であり、9位のは中間にある。2位カルボン酸誘導体は3位のもと同等以上の効力を有する。これは2個のベンゼン核を結合している炭素橋の影響が大きいためと考えられる。

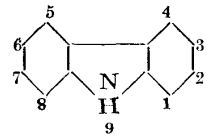
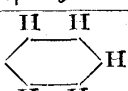
(2) ジカルボン酸を合成し、2個の側鎖をつけるとモノカルボン酸より効力がいくらか増大する。3,6-ジカルボン酸と3,9-ジカルボン酸を比較すると後者の方が強い作用をもっている。

(3) (1)のエステル型化合物のパラ位に相当する、3,9位に於いて-NHのHをアミノ基で置換してもあまり変化がない。而し-NHのHをアルキル基で置換すると効力は増大する。アルキル基としてはメチル基、エチル基などが適当で炭素数が大になると却つて効力は減少する。

(4) ベンゾール核2の6位を置換すると少し効力が増大する。-NH₂、-NHC₂H₅、-OC₂H₅、-SCH₃、-SC₂H₅などの置換基の中でSC₂H₅が最も奏効した。

(5) 6-アミノ-3-アルキルアミノカルボン酸アミド類の中ではアルキルアミノ基の炭素数3個までは殆んど効果がない。C₄はかなり作用を示した。又これら酸アミドの中でモノアルキルアミノ

カルバコール誘導體の局所麻醉性 (家兎角膜反射試験) 沖野氏

No.	Chemical Structure	Melting Point	Time Concentration	Degree of Corneal Anesthesia Disappearance																				
				0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85			
1	 9-CH ₃ -3-COOC ₂ H ₄ N(C ₂ H ₅) ₂ コカイン	195	0.1 0.1	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-
2	3-COOC ₂ H ₄ N(C ₂ H ₅) ₂ コカイン	194	0.1 0.1	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
3	1-COOC ₂ H ₄ N(C ₂ H ₅) ₂ コカイン	167	0.5 0.5	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
4	3-COOC ₂ H ₄ N(CH ₃) コカイン	184	0.5 0.5	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
5	3-COOC(CH ₃)(C ₂ H ₅)CH ₂ N(CH ₃) ₂ コカイン	223	0.1 0.1	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
6	3-COOC ₂ H ₄ N コカイン 	218	0.5 0.5	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
7	9-C ₂ H ₅ -3-COOC ₂ H ₄ N(C ₂ H ₅) ₂ コカイン	205	0.1 0.1	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
8	9-NH ₂ -3-COOC ₂ H ₄ N(C ₂ H ₅) ₂ コカイン	175	0.5 0.5	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
9	9-◯COOC ₂ H ₄ N(C ₂ H ₅) ₂ コカイン	235	0.5 0.5	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
10	9-CH ₃ -3,6-[COOC ₂ H ₄ N(C ₂ H ₅) ₂] ₂ コカイン	210	0.5 0.5	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
11	3,9-[COOC ₂ H ₄ N(C ₂ H ₅) ₂] ₂ コカイン	258	0.5 0.5	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
12	3,6-[(CH ₂) ₃ COOC ₂ H ₄ N(C ₂ H ₅) ₂] ₂ コカイン	152	0.5 0.5	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
13	3-COOC ₂ H ₄ N(C ₂ H ₅) ₂ -6-NHC ₂ H ₅ コカイン	152	0.5 0.5	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
14	3-COOC ₂ H ₄ N(C ₂ H ₅) ₂ -6-OC ₂ H ₅ コカイン	210	0.5 0.5	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
15	3-COOC ₂ H ₄ N(C ₂ H ₅) ₂ -6-SC ₂ H ₅ コカイン	176	0.5 0.5	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
16	3-CONHCH ₂ CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂ -6-OC ₂ H ₅	265	水に 不溶																					
17	3-CONH(CH ₂) ₄ N(C ₂ H ₅) ₂	212	◇																					
18	3-NHCH ₂ CH ₂ COOC ₆ H ₅	146	◇																					
19	9-C ₂ H ₅ -3-NHC ₆ H ₅ OC ₂ H ₅ コカイン \parallel NCH ₂ CH=CH ₂	161	0.5 0.5	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
20	9-C ₂ H ₅ -3-NHC ₆ H ₅ OCH ₃ \parallel NCH ₂ CH=CH ₂	154	0.5 0.5	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
21	3-CONHC ₂ H ₅ -6-NH ₂	135		無効																				
22	3-CONHC ₃ H ₇ -6-NH ₂	199		無効																				
23	3-CONHC ₄ H ₉ -6-NH ₂ コカイン	151	0.5 0.5	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
24	3-CON(CH ₃) ₂ -6-NH ₂	175		---																				
25	3-CON(C ₂ H ₅) ₂ -6-NH ₂ コカイン	179	0.5 0.5	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
26	3-CON(C ₃ H ₇) ₂ -6-NH ₂ コカイン	165	0.5 0.5	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
27	3-CON(C ₃ H ₇) ₂ -6-NHC ₂ H ₅	147		微弱																				
28	3-CONHC ₄ H ₉ -6-NHC ₂ H ₅ コカイン	175	0.5 0.5	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
29	3-COOC ₄ H ₉ -6-NH ₂	156		微弱																				
30	3-COOC ₃ H ₇ -6-NH ₂	149		微弱																				

実 験 の 部

(1) 3-acetylcarbazole の次亜塩素酸ソーダによる酸化.

18.4g の NaOH を 30cc~40cc の水に溶し, 190g の水を加えて寒剤で冷却して 2°以下で塩素ガスを導入し, 液がリトマス中性になるまでにする. これに NaOH 3.5g を水 5cc に溶解せるものを加えた後, 60°に加温し, 次に 10g の 3-アセチルカルバツオール粉末を少量宛加え激しく攪拌する. 温度は 70°~80° に保ちつつ1時間半の後, 過剰の NaClO を酸性亜硫酸ソーダ 5g で分解し, 室温まで冷却して不溶の物質を濾過し濾液に稀塩酸を加えて中和すればカルボン酸は絮状沈澱として析出する. アルコールから再結晶する. Fp 276°, 収量 7g.

(2) 3-acetylcarbazole の電解酸化.

3-アセチルカルバツオール 5g をアルコール氷醋酸混液 50cc に溶解し, 陽極室に入れ隔膜を用い陰極には 10% H₂SO₄ 25cc を満し, 鉛電極で 0.6A で 5時間電解する. 使用電量 2.76 A/h 電解終了後沈澱を濾過し, 苛性ソーダに溶解し, 硫化ソーダで硫化鉛を沈澱せしめ, その濾液を硫酸酸性とし, 沈澱物を濾過してアルコールで抽出する. アルコールを溜去した後のカルボン酸の収量は 55% である.

(3) 9-methyl-β-diethylaminoethylcarbazole-3-carboxylate hydrochloride.

9-メチルカルバツオール-3-カルボン酸クロリド 3.5g をジエチルアミノエタノール 10g 中に攪拌しつつ加えた後 30分水浴上に加温し反応後, 過剰のエタノールを減圧で溜去し, 残渣を苛性ソーダ 5% 溶液 200cc でアルカリ性となし, エーテルで振盪し, エーテル液を芒硝で乾燥し, 次に塩酸ガスを導入する. 生ずる塩酸塩は熱湯から再結晶する. FP 195°. 収量 3.1g.

遊離塩基は FP 98° であるが水には不溶. 強い局所麻醉性を有する.

C₂₀H₂₅SO₂N₂Cl 計算値 C 68.05, H 6.88 実験値 C 68.01, H 0.45.

(4) 9-ethyl-β-diethylaminoethyl-carbazole-3-carboxylate hydrochloride.

9-エチルカルバツオール-3-カルボン酸クロリド 3.0g を上記と同様に処理する. 塩酸塩はアセトンで脱色して再結晶すれば白色針状結晶として得られる. FP 205°~207°, 塩基は FP 101°~103°, 局所麻醉性はかなり強い. 収量 2.1g.

(5) β-Piperidinoethylcarbazole-3-carboxylate hydrochloride.

カルバツオール-3-カルボン酸クロリド 3.0g をピペリデインエタノール 12g 中に少量宛加える. かなり発熱するが発熱の止んだ後水浴上に 30 分加温し, 減圧で過剰のピペリデインエタノールを溜去し, 残渣を弱アルカリ性の水中に注ぎエーテルで抽出する. エーテル抽出液を脱水芒硝で乾燥後, 塩酸ガスを導入すれば沈澱を生ず. これを濾集し, 稀メタノールから再結晶する. 淡黄葉状晶で FP 218°~220°, 収量 1.5g, 弱い局所麻醉性を有している.

C₂₀H₂₃O₂N₂Cl 計算値 C 68.79, H 6.42 実験値 C 68.42, H 6.11.

(6) β-diethylaminoethylcarbazole-3-carboxylate hydrochloride.

カルバツオール-3-カルボン酸クロリド 3g をジエチルアミノエチルアルコール 10g 中に加え水浴中で 20分加温し 1夜放置後アルカリ性の水中に投じ, 前記同様に抽出して塩酸塩とする. 塩基 FP 115, 塩酸塩 FP 194~196°, 収量 2.11g.

C₁₉H₂₃N₂O₂Cl 計算値 N 8.09, 実験値 N 8.25.

(7) β-diethylaminoethyl carbazole-1-carboxylate hydrochloride.

カルバツオール-1-カルボン酸クロリド 3g を用い, 上記と全く同様に処理する. 塩酸塩は粘稠で結晶し難いが稀アセトンに温時溶解して冷所に長時間放置すると結晶が析出する. FP 165°~169°, 塩基は油状である.

(8) β-dimethylaminoethyl carbazole-3-carboxylate hydrochloride.

カルバツオール-3-カルボン酸クロリド 2g とジメチルアミノエタノールより前記同様にして得られる. 塩酸塩は白色針状結晶で FP 184°~186°, 収量 1.2g.

C₁₇H₂₀N₂C₂Cl 計算値 N 8.77, 実験値 N 8.98.

(9) β-diethylaminoethyl-9-amino carbazole-3-carboxylate.

β -diethylaminoethyl carbazole-3-carboxylate 3g を氷醋酸 10cc に加温溶解し、亜硝酸ソーダ 0.8g を加えて振盪し、冷後苛性ソーダアルカリ性とし水洗する。黄色針状結晶 FP 45°~52° 収量, 3g.

ここに得た 9-ニトロゾーカルバオールジエチルアミノエチルエステル 3g をエーテル 35cc に溶解し、氷醋酸 3cc を加えて氷冷して 10° 以下で亜鉛末 10g を攪拌しつつ徐々に加える。エーテル層の黄色が淡緑色になるまで攪拌し、濾過した液を炭酸ソーダで中和して乾燥後、その濾液に塩酸ガスを通す。沈澱を濾取し、稀アルコールから再結晶する。FP 175°~176°, 収量 0.9g.

塩酸塩をアルコールにとかし、アンモニア水で中和すると塩基が沈澱する。FP 157.5°.

$C_{19}H_{22}N_3O_2$ 計算値 C 70.15, H 7.07 実験値 C 70.64, H 7.14

(10) α,α -methyl-ethyl- β -dimethylaminocarbazole-3-carboxylate hydrochloride

(a) Dimethylaminopentanol (D.R.P. 1905, 1035 による).

50g のジメチルアミノアセトンのエーテル溶液を計算量のメチルマグネシウムブロミドのエーテル液中に攪拌しつつ滴下し、沈澱する中間体を稀塩酸で分解し、アルコールを遊離せしめ、エーテルで抽出し蒸溜して KP₂₀ 53°~56° の溜出液をとる。収量 17g.

(b) エステルの合成

上の dimethylaminopentanol 10g にカルバオール-3-カルボン酸クロリド 3.0g を加えて、水浴上に 1 時間加温する。反応後針結晶が析出するが 3% 苛性ソーダ液 150cc 中に投入し、ベンゾールで振盪し、ベンゼン及びペンタノールを溜出し、残渣をベンゼンに溶解し塩酸ガスを導入して塩酸塩を析出せしめ、メタノールで再結晶する。無色針状結晶, FP 223°~226°, 収量 1.7g. 中等度の局所麻醉性を有する.

$C_{20}H_{25}O_2N_2Cl$ 計算値 C 67.58, H 6.85, 実験値 C 67.21, H 6.44.

(11) β -diethylaminoethyl-9- ρ -carbazyllbenzoate.

(a) 9-(ρ -cyanophenyl)-carbazole.

カルバオール, 苛性カリ, ニトロベンゼンを加熱して ρ -nitrophenyl carbazole を作り, これを鉄粉と塩酸で還元してアミンとする原報では ρ -aminophenyl carbazole はシロップ状であるが, エーテルから精製すると FP 43° の淡褐色結晶となつた. このアミン 15g を 15% 塩酸 50cc に溶かし, 4.1g の亜硝酸ソーダでジアゾ化し, ジアゾ溶液をチアン化銅液に加えて窒素の発生止むまで加熱し, ベンゼンで抽出する. FP 165°~166°, 収量 7.8g.

$C_{19}H_{14}N_2$ 計算値 N 10.37, 実験値 N 10.72.

(b) 9-(ρ -carboxyphenyl)-carbazole.

ρ -シアノフェニルカルバオール 10g を 30% 酒精カリとアンモニアが発生しなくなるまで還流し水で稀釈して酸性とし析出物を濾取し, 炭酸ソーダ溶液に溶解し, 不溶物を濾過し, 濾液を酸性にして沈澱するカルボン酸を濾取し, トルエンで再結晶する. FP 28°5, 収量 6.1g.

$C_{19}H_{13}O_2N$ 計算値 N 4.78, 実験値 N 4.70.

(c) β -diethylaminoethyl- N - ρ -carbazyllbenzoate.

カルバオール-9-安息香酸 5g をチオニルクロリド 10g と 1 時間加温し, チオニルクロリドを溜去した後, 10g のジエチルアミノエチルアルコールを加えて 1 時間水浴上に加温し, 過剰のアルコールを減圧で蒸溜し, 残渣をトルエンから再結晶した. 淡黄色粉末 FP 235°~236°, 塩酸塩 ZP > 330°, 局所麻醉性は微弱.

$C_{21}H_{26}N_2O_2$ 計算値 C 74.55, H 7.69 実験値 C 74.20, H 7.32.

(12) β -diethylaminoethyl-6-ethoxycarbazole-3-carboxylate

6-アミノカルバオール-3-カルボン酸ジエチルアミノエチルエステル 3g を塩酸 10cc, 水 35cc に溶解せる液を 5° 以下に冷却しつつ $NaNO_2$ 4.1g を水 10cc に溶解せる液を攪拌しつつ滴下してジアゾ化し, ジアゾ液を 150cc の熱湯中に注ぐ. 冷後析出せる淡黄色の沈澱を濾集し苛性ソーダ 15% 液 17cc に溶解し, 不溶物を濾過して濾液を酸性としヒドロキシ化合物を精製する. 収量 1.1g, FP 238°.

これを 20% 苛性ソーダ溶液 10cc にとかし, 50° に於いてジエチル硫酸 2.8g を滴下し, 1 時間加温後冷却し,

沈澱を集めアルコールから再結晶，微黄色葉状，FP 210°.

(13) 6-ethylamino- β -diethylaminoethyl-carbazole-3-carboxylate.

6-ニトロカルバツオール-3-カルボン酸クロリド 10g をジエチアミノエタール 30g 中に加えて上と同様にして 6-nitro diethyl aminoethyl carbazole-3-carboxylate 7.1g を得る。アルコールから再結晶すると黄色針状結晶となり，FP 228°。これを氷醋酸に溶解して，パラジウム炭の存在で水素 1350cc を吸収せしめると黒紫色に変化する。HAC を濃縮し，水中に投じ，アルカリ性となし，析出する沈澱を濾取し，石油エーテルから再結晶する。FP 146°，収量 4.5g.

これをアルコール 25cc，ヨードエチル 4.3g と共に水浴上に3時間還流せしめた後，アルコールを溜去すると淡灰色細末を得られる。これを濾取してアルコールから再結晶する。FP 152°~154°，アルコール，エーテル，醋酸に可溶，局所麻醉性は弱い。

$C_{21}H_{28}O_2N_3$ 計算値 C 71.18, H 7.90 実験値 C 71.15, H 7.75.

(14) Di (diethylaminoethyl) 9-methyl carbazole-3,6-dicarboxylate hydrochloride.

3,6-ジアセチルカルバツオール¹⁾ 20g をアセトン 120cc，20% 苛性カリ 150cc と水浴上に加温しつつジメチル硫酸 20g を振盪しつつ滴下する。アセトンを濃縮し，冷却後析出する結晶を濾取して 9-メチル 3,6-ジアセチルカルバツオール 14.5g を得る。FP 192°.

ジアセチル化合物 14g を5倍量の苛性カリと 230°~250° に熔融し，熱湯で抽出して抽出液を酸性とすれば，ジカルボン酸が40%の収量で得られる。アンモニアに溶解し，沈澱せしめて精製し3倍量の五塩化磷と水浴上に30分加温するとヂクロリドを得る。緑青色で FP 265°~268°，収量 10.5g.

ヂクロリド 5.2g をジエチルアミノエタノール 20g と水浴上に加温し冷却後アルカリ性となし，ベンゼンで抽出し，溶媒を溜去した後15%塩酸 20cc を加えて温浸し濾液を濃縮して，塩酸塩を析出せしめる。ZP 310°，収量 3.1g.

$C_{28}H_{39}N_3O_4Cl_2$ 計算値 N 7.61, 実験値 N 7.52.

(15) Di (diethylaminoethyl) carbazole-3,9-di-carboxylate hydrochloride.

carbazole 20g をエーテル，トルエン混液 900cc に溶解しヨードメチル 30g 及びマグネシウム 4.8g から作ったメチルマグネシウムヨードのエーテル液中に攪拌しつつ滴下し加温しつつ乾燥炭酸ガスを飽和せしめる。反應終了後氷水で分解し，エーテル層を炭酸ソーダ液で振盪し水層を分取し，酸性として，9-カルボン酸を析出せしめる。FP 270°.

ここに得た 9-カルボン酸 8g を10倍量の CS_2 に溶解し，アセチルプロミド 8g， $AlCl_3$ 25g を加えて，一夜放置後30分水浴上に加温し，氷水中に投じ，褐色塊を得。これをトルエンで再結晶する。FP 235°，収量 5.4g.

これを次亜塩素酸ソーダ溶液中に加えて 50°~60° に3時間加温し，3,9-カルボン酸 2.8g を得た。このジカルボン酸を2倍量の五塩化磷と加温して，クロリドとし3倍量のジエチルアミノエタノールと上と同じく縮合せしめてエーテルで抽出し，塩酸ガスを導入して，塩酸塩を析出せしめる。過剰の塩酸ガスによつては液化する。

稀アルコールから再結晶，ZP 258°~260°，収量 1.8g，局所麻醉性はかなり強い。

$C_{27}H_{37}N_3O_4Cl_2$ 計算値 C 60.22, H 6.88 実験値 C 59.89, H 6.86.

(16) Di (diethylaminoethyl)-carbazole-3,6-dibutylate.

カルバツオールに無水琥珀酸塩化アルミニウムを作用せしめて¹⁾ 3,6-ケト酪酸となし，これを亜鉛アマルガムで還元して，3,6-酪酸を得る。氷醋酸から再結晶，FP 197°.

3,6-酪酸 10g をチオニルクロリド 50g 中に加え水浴上に1時間加温し，チオニルクロリドを溜去し，ここに得たカルバツオール-3,6-酪酸クロリド 3g をジエチルアミノエタノール 15g と上述の操作により縮合して塩基 2.8g を得る。FP 152°~154°.

計算値 N 7.77, 実験値 N 7.91

(17) 6-thioethyl- β -diethylaminoethyl-carbazole-3-carboxylate.

1) Mitchell and Plant. Soc. 193.

6-amino- β -diethylaminoethyl-carbazole-3-carboxylate hydrochloride 4.5g を塩酸 15cc, 水 50cc に溶解し, 亜硝酸ソーダ 6.2g を水 15cc に溶解せる液で 5° 以下でジアゾ化する. 微量の不溶物を濾過した黄褐色のジアゾ液に水硫化カリ 8g, 炭酸ソーダ 6g を混じた水溶液を攪拌しつつ加え析出せる沈澱を濾過して, アルコールから再結晶する. 帯淡紅色 FP 246°~249° 収量 1.8g.

これを20%苛性ソーダ溶液 10cc に溶解し, 振盪しつつ 50°~60° でジエチル硫酸 3.5g を滴下する生ずる. 黄色沈澱を濾集し, 稀塩酸で抽出し, アルカリで沈澱せしめ, アセトンから再結晶する. FP 176°~178°, 局所麻酔性はかなり強い.

$C_{17}H_{27}N_2O_2Cl$ 計算値 C 62.48, H 8.269 実験値 C 62.15, H 8.55.

(18) 9-ethyl-(*N*-allyl-*N'*- β -phenethyl) 3-carbazyl-amidine.

9-エチルカルバゾール-3-カルボン酸クロリド 4g を 15%苛性ソーダ 25cc, アリルアミン 1.5g の混液中に攪拌しつつ少量宛加え, 水浴上に暫時加温すればカルボン酸アリルアミドが淡黄葉状結晶として析出する. 収量 3.2g. FP 185°

これを 3g の五塩化磷を 100cc のベンゾールに溶解し, 塩酸ガスの発生せざるまで加温せる液中に徐々に加え, 2時間還流した後, パラフェネチデン 1.45g を加えて加熱し, 塩酸発生終息すればベンゾールを溜去し, 残渣にアンモニア水を加えて塩基を遊離せしめ, エーテルで抽出し, エーテル液に塩酸ガスを導入し, 塩酸塩を沈澱せしめ, これを熱湯より再結晶する. FP 161°~162.5° 収量 2.3g.

計算値 C 71.86, H 6.45 実験値 C 71.53, H 6.22.

(19) 9-ethyl-(*N*-allyl-*N'*-anisidyl)-3-carbazylamidine.

上記実験例のフェネチデンの代りに *N*-アニシデン 1.5g を用いると: *N'*-anisidyl 化合物が同様の操作によつて得られる. 塩酸塩 FP 154°~154.5°

(20) β -benzoyl ethylamino carbazole.

3-アミノカルバゾール 5.1g をキシレン 30cc 及びエチレンクロールヒドリン 40g の混液に徐々に加え振盪した後 120°~130° に2時間加熱し, 減圧で溶媒を除去し, 稀塩酸と振り生成せるオキシ-エチル-カルバチルアミンを抽出し, この稀塩酸抽出液を減圧で濃縮すれば青紫色塊を得る. これをメタノールで再結晶する. FP 165°~168° 収量 5.3g.

本物質 5g に Benzoylchloride 3.2g を加え, 140° に1時間加熱すれば内容物は次第に液化し, 次いで固化する. これを濾過し, エーテルで洗い, ベンゾイルクロリドを除き, アルコールで脱色しつつ再結晶する. FP 145°~146°, 帯青色, 板状結晶.

$C_{21}H_{19}ON_2Cl$ 計算値 C 70.28, H 5.42 実験値 C 69.96, H 5.11.

(21) 6-ethoxycarbazol-3-carboxy diethylethylendiamide.

(a) diethylethylendiamin.

フタルイミドカリ 4.5g にジエチルアミノエチルクロリド 5.0g を加えて 130° に3時間反応せしめ, 反応物をアルコールで抽出しアルコールを溜去した後, 石油エーテルで精製して, ジエチルアミノフタルイミドを得. FP 46° 該物質 5g を 20%塩酸 15cc と2時間加熱鹼化し, 析出せるフタル酸を除去した後アルカリ性となし, 塩基を蒸溜して, 140°~145° の溜分を集める.

(b) 6-ethoxycarbazol-3-carboxy diethylethylendiamide.

diethylethylendiamin 1.8g をトルオール 20cc に溶解し, 6-エトオキシカルバゾール, 3-カルボン酸クロリド 2.1g を加えて水浴上に15分加温する. 反応終了後氷水中に投じて沈澱をとり, アルコールから再結晶する. 淡黄色針状結晶である. FP 219, 塩酸塩 ZP 265°.

$C_{21}H_{27}O_2N_3$ 計算値 C 71.39, H 7.65 実験値 C 70.89, H 7.31.

(22) Carbazole-3-carboxy diethyltetramethylendiamide

(a) Tetramethylendiamin の製造

アヂピン酸ジアミド 25g にブロム 11cc を混じ, 50%苛性カリ 65cc を少量宛加えて水浴上に加温して, ホフ

マン分解を行い生成せるアミンをエーテルで抽出し、減圧蒸溜して Tetramethyldiamin 11g を得る。

(b) Carbazole-3-carboxydiethyltetramethyldiamide.

上記アミンに10%苛性ソーダ 10cc, アルコール 20cc を混じ、カルバゾール-3-カルボン酸クロリド 5g を徐々に加えると激しく反応し褐色に変化する。冷後析出した沈澱を濾集し、石油エーテルで再結晶する。FP 126°, 収量 4.5g.

これをヨードエチル 5g, アルコール 15cc と加圧壺中に入れ 90°~95° に3時間加熱し、冷後内容物をアルカリ性とし、沈澱を濾集して、メタノールから再結晶する。FP 212° 灰色白板状結晶

計算値 N 13.59, 実験値 N 13.52.

(23) 6-aminocarbazole-3-carboxyethylamide.

6-ニトロカルバゾール-3-カルボン酸クロリド 5g をエチルアミン 3g アルコール 20cc の混液に加え振盪した後水浴上に暫時加温する。反応は直ちに終結するから溶媒を蒸溜し、残留物を濾過しアルコールから再結晶する。FP 260° 収量 4.5g.

これをメタノール 120cc, 苛性ソーダ 4g と加温し、亜鉛末 10g を加えて、赤色が消失するまで水浴上に加温し、亜鉛を濾過し、メタノールを3分の1まで濃縮してから水中に投じてアミンを析出せしめる。これを濾過し稀塩酸で温浸し濾液をアルカリ性として再び沈澱せしめ、ベンゾールから再結晶する。

灰色粉末状で大気中で次第に青色に着色する。FP 135° 塩酸塩 176° 局所麻醉性は認められない。

$C_{14}H_{15}N_3O$ 計算値 N 17.42 実験値 N 14.01.

(24) 6-aminocarbazole-3-carboxypropylamide.

プロピルアミン 4g とニトロカルバゾールカルボン酸クロリドより上と同様にして得る。FP 139, 塩酸塩 190°.

$C_{15}H_{17}N_3O$ 計算値 N 16.49 実験値 N 16.80.

(25) 6-aminocarbazole-3-carboxybuthylamide.

ブチルアミン及びニトロカルバゾールカルボン酸クロリド 5g を縮合せしめ、ニトロ化物となし、上記同様に還元してアミンとした。FP 151°, 塩酸塩 185°

$C_{16}H_{19}N_3O$ 計算値 N 15.61, 実験値 N 15.93.

(26) 6-aminocarbazole-3-carboxydimethylamide.

6-ニトロカルバゾールカルボン酸クロリド 3g をベンゾールに懸垂し、ジメチルアミンをガス状で導入し、飽和せしめた後ベンゼンを溜去し前記同様に還元する。FP 175°. メタノールより灰色針状結晶を生ず。

計算値 N 17.42, 実験値 N 17.58.

(27) 6-aminocarbazole-3-carboxydiethylamide.

ニトロカルバゾールカルボン酸クロリド 3g ジエチルアミン 4g アルコール 20cc を水浴上に暫時加温し、縮合せしめ、これを還元してアミンとし、アセトンから再結晶する。黄白色葉状結晶 FP 179°

$C_{16}H_{19}ON_3$ 計算値 N 15.60, 実験値 N 15.88.

(28) 6-aminocarbazole-3-carboxydipropylamide.

ジプロピルアミン 3g アルコール 20cc とニトロカルバゾールカルボン酸クロリドより前記同様にして得られる。FP 165°~167°.

$C_{18}H_{23}N_3O$ 計算値 N 14.14 実験値 N 14.25.

(29) 6-Ethylaminocarbazole-3-carboxybutylamide.

6-アミノカルバゾール-3-カルボン酸ブチルアミド 4g ヨードエチル 2g 無水アルコール 20cc と3時間還流し、アルコールを蒸溜した後残渣をベンゼンより再結晶する。FP 175° 白色葉状結晶, 収量 3.1g.

$C_{19}H_{25}N_3O$ 計算値 N 13.63, 実験値 N 13.69.

(30) 6-Ethylaminocarbazole-3-carboxydipropylamide.

6-アミノカルバゾール-3-カルボン酸ジプロピルアミド 3g, ヨードエチル 2g, 無水アルコール 20cc を水浴

に4時間還流し、溶媒を溜去し、残渣をベンゼンから再結晶する。FP 147°~149°

$C_{21}H_{27}N_3O$ 計算値 N 12.46, 実験値 N 12.55.

(31) Butyl-6-aminocarbazole-3-carboxylate.

6-ニトロカルバツオール-3-カルボン酸 4g をイソブチルアルコール 20cc と水浴上に加温し、乾燥塩酸ガスを飽和せしめる。反応終了後メタノールを蒸溜し、鉄粉 8g メタノール 20cc を加え水浴上に加温しつつ濃塩酸 5cc を滴下して、還元し、内容物の少量が酒精カリにより赤色を呈しなくなるに至れば炭酸ソーダで中和し濾過してメタノールを溜去し、残渣を稀塩酸 20cc で温浸し、アミンを抽出し、苛性ソーダで沈澱せしめ、濾過してアルコールから再結晶する。淡青色針状 FP 156°~156.5° 大気中で次第に藍色に変ずる。

$C_{17}H_{18}N_2O_2$ 計算値 N 10.03 実験値 N 9.58.

(32) Propyl-6-amino carbazole-3-carboxylate.

ニトロカルバツオールカルボン酸 4g をプロピルアルコールの過剰にとし塩酸ガスでエステル化し、前記と同様に還元してアミンを得た。これをアルコールから再結晶すれば FP 149~150° の針状結晶となる。

$C_{16}H_{17}N_2O_2$ 計算値 N 10.47, 実験値 N 10.88.

栗原藤三郎：モノヘテロダイフェニレン化合物の研究（第2報）

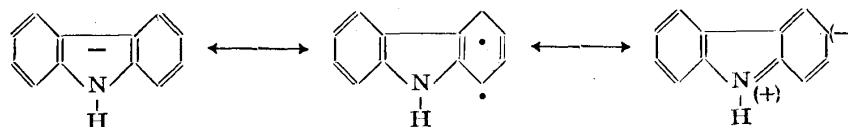
カルバツオールのニトロ化

カルバツオールのモノニトロ化については多くの文献があるが3位に於ける硝化物を得るのを目的としているのでその異性体の生成条件等には深く注目されていない。

而し多くの化合物がニトロ化合物の還元体のアミンから誘導されるので吾々は異性体をなるべく多量に且つ純粋に分離する必要から硝化の問題を追求した。

モノニトロ異性体の分離

カルバツオールにモノニトロ化合物を與えるべき計算量の硝酸を作用すると溶媒によつて量的の相違はあるが1及び3位の両異性体を生じ、2位の硝化は全く起らないか、痕跡であることが考え得られる。カルバツオール核の共鳴構造を考へて見ると次の如くである。



それ故、硝化反応で得られるものは主として

3-nitro-carbazole FP 214.

1-nitro-carbazole FP 187¹⁾ の二種類となる。

而るにZiersch²⁾ は氷醋酸中の硝化で生じた母液から FP 164° の黄色結晶を分離して2-ニトロ化合物であると推定した。これは両異性体の混合物と考えられるが著者は更に融点の低い FP 115~120° の物質をも得たので一應2位の硝化物を仮定してこれを分離しようと試みた。即ち FP 115°~120° の物質を後述の方法でトルイジンで処理し、1-ニトロ化合物を析出せしめ、その母液から更に3-ニトロ体少量を得。濾液を濃縮して FP 193~198° の物質を分離した。これを 200°, 7mm で減圧昇華に附すると微量の長針状の黄色結晶が得られ FP 187.5°

1) Morgan, Mitchell: Soc. 1931, 3283. Kehrman Helv. Cehm. Acta. 1928, 1213.

2) Ber. 42, 3797 [1909].