

栗原藤三郎：モノヘテロダイフェニレン化合物の研究（第7報）

ベンゾカルバツオール誘導体の合成

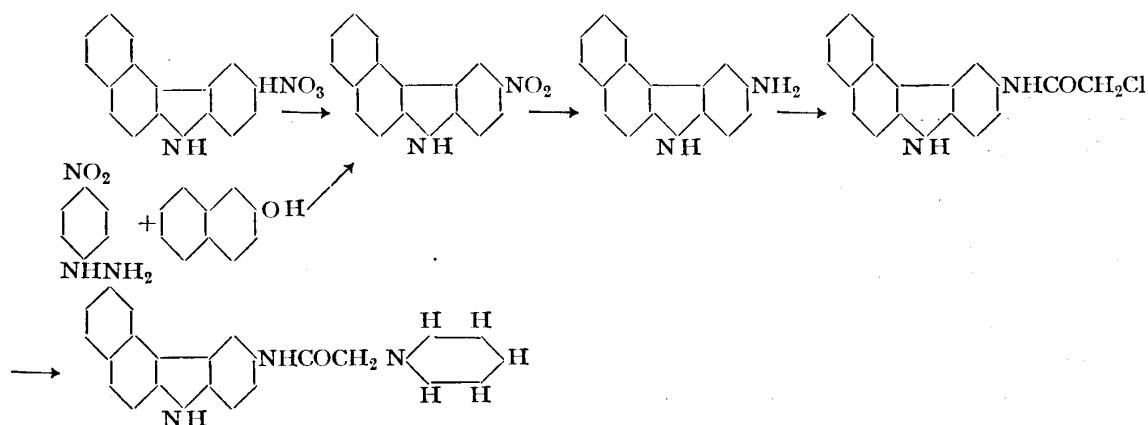
ストリヒニン型のアルカロイドはその骨核としてカルバツオール類似の核をもつと考えることができる。それ故、カルバツオールに更にベンゼン核を縮合してその誘導体を合成して、アルカロイド類似の性質をもつ物質を合成しようとした。

従来、ベンゾカルバツオールは色素に應用するため研究が行われた。

Fuchs, Nisgel¹⁾ 及び Japp²⁾等はフェニルヒドラチンを原料として 7-オキシ-2, 7-チオキシベンゾカルバツオールを合成している。

著者は先ずベンゾカルバツオールをニトロ化してモノニトロ化合物を得たが、この置換基の位置を明らかにするため p-ニトロフェニルヒドラチンと β -ナフトールを縮合せしめて同一融点の物質を得て、ニトロ基の位置が 3 の位置であることを知った。

これを還元してアミンとしてこれにクロルアセチルクロリドを縮合して 5,6-ベンゾ-3- β -クロルアセチルアミノカルバツオールに変じ、ピペリヂンを縮合して、容易に 5,6-benzo-3- β -piperidylacetamino carbazole を得た。



次に 1,9-ピペラチン誘導体を合成した。この物質の製造は 1-アミノカルバツオールにクロルアセチルクロリドを作用して、1- β -クロルアセチルアミノカルバツオールとし、これを酒精性カリで加温するとカルバツオール-1,9 (オキシ-3'-ヒペラチン) を生ずる。この物質に氷醋酸中で亜硝酸ソーダを加えるとヂケトピペラチン核が形成される。本物質は白色でよく結晶するが Fp 300° 以上である。この反応はカルバツオール核に他の置換基が存在するときにも容易に行われる。即ち 3,6-dichloro-1-aminocarbazole からは 3,6-dichloro-1,9-dioxopiperazin が得られる。

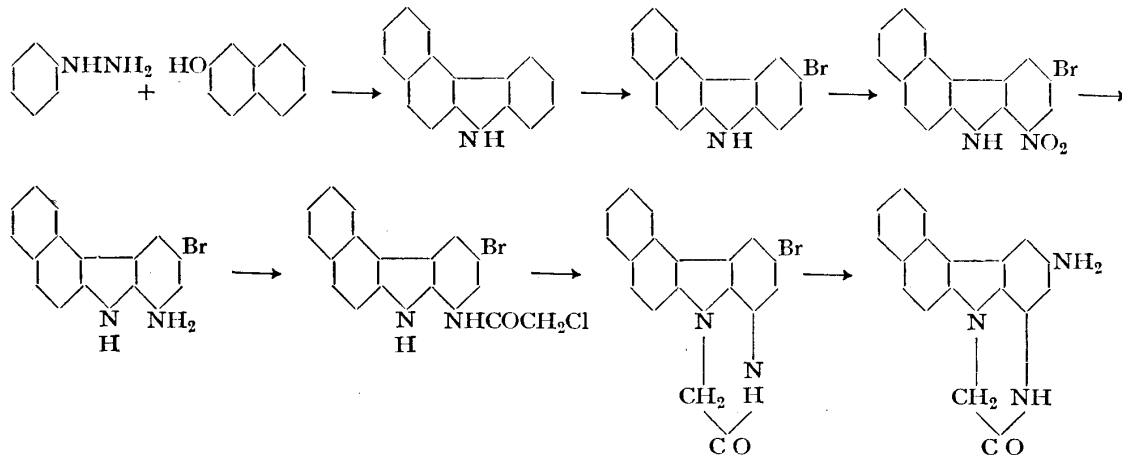
この反応をベンゾカルバツオールに應用して 1-nitro-3-bromo-5,6-benzo carbazole から 1- β -chloroacetyl-amino-3-bromo-5,6-benzo carbazole を経て 3-bromo-5,6-benzocarbazole-1,9-oxopiperazin を得た。

これを加圧下にアンモニアと反應せしめて 3-amino-5,6-benzo carbazole-1,9-oxopiperazin を得た。

以上の合成経路は次の如くである。

1) Ber 69, 209 [1927]

2) Soc 1903 267.



尙この系列の化合物の合成については研究続行中である。

本研究につき御指導を賜つた高木誠司博士，研究上の御便宜を扱われた学長宮道悦男博士に深謝申し上げる。又研究に協力せられた伊藤，北村両氏，分析を煩わした京大薬学科に感謝の意を表す。

実 験 の 部

(1) 5,6-benzocarbazole¹⁾

(a) 17.5%の phenylhydrazin-bisulfite 溶液に 1/8 量の β -ナフトールを加え水浴上に30時間加温し，水層を傾斜し，油状物をベンゾールに溶解し，苛性ソーダ溶液及び稀塩酸とよく振盪後水洗し，ベンゾール層をとり，ベンゼンを蒸溜する。残渣をリグロインで再結晶する。Fp 135.5 収量 47~50%この反応時間は25時間に短縮しても収量に変化はない。

(b) 上の反応液を加圧曇中で水浴中に10時間加温した。生成物を同様に処理して，ベンゾカルバツオールを得た。収率40%

(2) 3-nitro-5,6-benzocarbazole.

(a) ベンゾカルバツオールのニトロ化

ベンゾカルバツオール 10g を 3 倍量の無水醋酸と加熱して，Fp 238° の 9-acetyl-5,6-benzocarbazole とし，この 5g を氷醋 15cc にとかし，硝酸 4cc 醋酸 4cc の混液を加えて 60° でニトロ化する。赤黄色沈澱を濾取し，酒精性カリ 30cc と煮沸し，水中に注ぐ。リグロインから再結晶 Fp 225°。

(b) 6g の β -ナフトール，9g の p-ニトロフェニルヒドラチン，5g の p-ニトロフェニルヒドラチン塩酸塩を還流冷却器をつけたコルベンに入れ，165°~170° に 2 時間加熱する。生じた黄赤色塊状物質をエーテルにとかし，エーテル液を稀塩酸及び苛性ソーダ液で洗い，乾燥後エーテルを溜去し，ベンゼンから再結晶する。Fp 220°~223°

(a) と同一物質である。

(3) 3-amino-5,6-benzocarbazole.

3-ニトロ-5,6-ベンゾカルバツオール 10g を塩化第一錫 20g，濃塩酸 60cc，アルコール 200cc と水浴上に 4 時間加温し，黄色消失後冷却し，淡灰色の復塩をとり水中に浮べ H₂S を通じて脱錫し，濾液からアミンを遊離させ，アルコールから再結晶する。灰色小板状結晶 Fp 242°

(4) 3- β -chloroacetyl-amino-5,6-benzocarbazole.

(3) の 4g をエーテル 25cc に溶解し，氷冷しつつクロルアセチルクロリド 1.3g を滴下振盪する。直ちに沈澱を析出するが暫時加温後，エーテルを溜去して残渣を醋酸エチルで再結晶する。無色板状 Fp 235°~236°

C₁₈H₁₃N₂OCl 計算値 N 9.09, 実験値 N 8.91.

1) Fuchs, Nisgel, Ber 56, 209 [1923] を参考した。

(5) 3- β -piperidylacetamino-5,6-benzocarbazole.

ピペリジン 8g に (4) の 2.2g を混じり 80° で15分間反応させる。冷後氷水を加えると結晶性沈澱が析出するから多量のエーテルにとかし、乾燥した後、エーテルを濃縮し、アルコール同量を加える。無色板状結晶を得。Fp 158°。塩酸塩は冷水にとけ難いが温湯、メタノールにとける。

$C_{23}H_{23}N_3O$ 計算値 N 11.76, 実験値 N 11.82.

(6) 1-chloroacetylaminocarbazole.

1-aminocarbazole 5g をベンゾール 120cc に溶解し、chloroacetylchlorid 1.5g をベンゾール 15cc に溶解せる液を加える。直ちに反応が起り沈澱を生ずるが更に水浴上で加温すると chloroacetyl 化合物は次第に結晶化する。冷後吸引濾過する。

収量 4.8g, ベンゾールを濃縮すれば更に小量が得られる。Fp 130~130.5° ニトロベンゼンより再結晶すると美麗な針状結晶となる。

$C_{14}H_{11}N_2OCl$ 計算値 C 64.99, H 4.255 実験値 C 65.50, H 4.01.

(7) carbazole-1,9-(oxo-3'-piperazin)

1-chloroacetylaminocarbazole 4.8g をアルコール 8cc 50% 苛性カリ 10cc と 2時間還流する。反応後水で稀釈して塩化カリを除き塩酸中に注ぐ。ベンゼンより再結晶する。淡紫色の葉状結晶 Fp 310°~315°

$C_{14}H_{10}ON_2$ 計算値 C 79.24, H 4.71 実験値 C 78.95, H 4.45.

(8) carbazole-1,9 (dioxo-2'-3'-piperazin)

2g の前述のオキソ化合物を 100cc の氷醋酸に懸垂し 0.7g の亜硝酸ソーダを加え、煮沸せしめつつ亜硝酸ソーダ少量を追加すると、結晶が析出する。結晶析出せざるに至るまで亜硝酸ソーダを加え、冷後濾過して、ニトロベンゼンから再結晶する。Fp > 330° 白色小板状結晶、収量 1.0g.

$C_{14}H_8O_2N_2$ 計算値 C 71.18, H 3.38 実験値 C 70.56, H 3.65.

(9) 3,6-dichloro-1-aminocarbazole.

3,6-dichloro-carbazole をニトロ化して得られた 3,6-dichloro-1-nitrocarbazole 10g をアルコール 250cc に溶かし温時 50g の Na_2S より得た Na_2S_2 溶液を加えて1時間煮沸する。還元終了後、アルコールを半量に濃縮し水中に投じ、沈澱をクロロホルムから再結晶する。Fp 185°~188° 収量 5.7g.

$C_{12}H_8N_2Cl_2$ 計算値 Cl 28.05, 実験値 Cl 28.42.

(10) 3,6-dichloro-1- β -chloroacetylaminocarbazole.

上の物質 5.5g をベンゼン 200cc に溶解し、2g のクロルアセチルクロリドを加える。直ちに反応が起り、沈澱を生ずるが更に加温すると液が粥状になる。冷後濾過してニトロベンゼンより再結晶する。Fp 255°~255.5°

$C_{14}H_9N_2OCl_3$ 計算値 Cl 32.03, 実験値 Cl 31.56.

(11) 3,6-dichloro-carbazole-1,9 (oxo-3'-piperazin)

5g の上記の物質を 80cc のアルコール 10cc の50%苛性カリと30分間煮沸する。塩化カリが析出する。水で稀釈し、塩酸中に注ぎ、析出物をニトロベンゼンから再結晶する、灰白色結晶 300° で暗色となる。Fp 315° 附近

$C_{14}H_9N_2OCl_2$ 計算値 Cl 24.03, 実験値 Cl 24.35.

(12) 1-nitro-3-brom-5,6-benzocarbazole.

5.0g のベンゾカルバツオール 10g を氷醋酸 50cc に溶し、ブロム 3.7g の氷醋酸溶液を加え振盪後30分加温し、更に硝酸 3.9cc を添加して約1時間放冷すると黄色針状結晶を析出する。アルコールから再結晶 Fp 245°.

又、3-ブロム-5,6-ベンゾカルバツオールはベンゾカルバツオールの二硫化炭素溶液にブロム 1モルを加えても得られる。Fp 238° で硝化すれば上と同一の物質となる。

(13) 1-amino-3-brom-5,6-benzocarbazole.

(12) の 8g を塩化第一錫 20g を塩酸 50cc に加えた液中に小量宛加え脱色するまで加温し、生じた復塩を濾過し、水に懸垂して硫化水素を通じて錫を除き、濾液から灰白色のアミンを得る。Fp 210° 収量6.1g

$C_{16}H_{11}N_2Br$ 計算値 C 61.73, H 3.53 実験値 C 61.35, H 3.93

(14) 3-brom-5,6-benzocarbazole-1,9-(3'-ketopiperazin)

(13) の 5g をベンゾール 30cc に溶し、クロルアセチルクロリッド 3g を滴下する。後水浴上に15分加温し、沈澱を濾過して 1-chloroacetyl-amino-3-brom-5,6-benzocarbazole 4.3g を得る。Fp 204°

これを 95%アルコール 20cc に溶し、50%の苛性カリ 5cc を加えて煮沸する。析出した塩化カリを除き、母液を濃縮すると板状結晶が得られる。Fp 276°

(15) 3-amino-5,6-benzocarbazole-1,9-(3'-ketopiperazin)

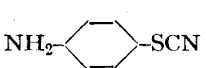
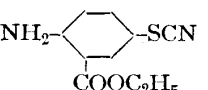
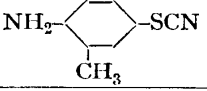
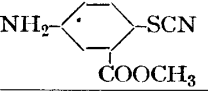
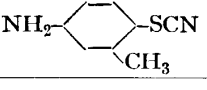
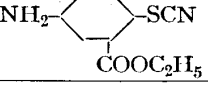
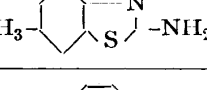
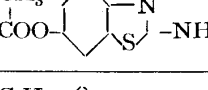
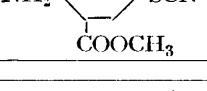
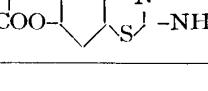
前記の物質を28%アンモニア水 15cc 及び酸化銅少量と共に閉管し 180° に12時間加熱する。冷後内容物をアルカリ性として複塩を分解しエーテルで反覆抽出してエーテルを溜去するとアミン 0.8g が得られる。Fp 185°

C₁₆H₁₃N₃O 計算値 C 75.26, H 4.52 実験値 C 74.95, H 4.66.

高取吉太郎・西田日吉・奥田高千代：ロダン系ズルフォンアミドの合成

唾液の殺菌性はロダン化合物に基き、スルファチアゾール、スルファメチルチアゾール、ペニシリン、ビタミン B₁ 等何れも分子内にチアゾール環を含み、チアゾール環中には SCN 原子団を含み、薬理学上ロダン基と

第 1 表¹³⁾

Constitution	mp	Acetate	Benzoate	Constitution	mp	Acetate	Benzoate
	58° ^{1) 2)}	mp 188° ³⁾ ~ 189°	mp 162°		105°	mp 124.5°	mp 137.5°
	71° ^{4) 5)}	mp 140° ⁶⁾ ~ 141°	mp 132°		137°	mp 213°	mp 206°
	85° ⁷⁾	mp 187° ⁸⁾	mp 103°		142.5°	mp 181.5°	mp 196°
	142° ⁹⁾	mp 219° ¹⁰⁾	Monobenzoate mp 212° Dibenzoate mp 175°		233° ¹¹⁾	mp 260°	monobenzoate mp 213°
	111°	mp 126°	mp 132.5°		238°	mp 259.5°	monobenzoate mp 198°

- 1) Ann. **419**, 271 [1919]. 2) Fichter, Beck : Ber. **44**, 3642 [1911]; Kaufmann, Oehing : Ber. **59**, 187 [1926]; Arch. Pharm. **267**, 192 [1929]; Chem. Zentr. **1929** I, 3093; Lichoscherstow, Petrow : Chem. J. Ser. A. J. allg. Chem. **3** (65), 183~197 [1933]; Chem. Zentr. **1934** I, 1477; Kaufmann, Kühler : Ber. **67**, 944 [1934]; 堀井 : 薬学雑誌 **55**, 14 [1935]. 3) Arch. pharm. **267**, 192~211 [1929]; Chem. Zentr. **1929** I, 3093. 4) F. P. 702829 : Chem. Zentr. **1931** II, 1490. 5) Lichoscherstow, Petrow : Chem. J. Ser. A. J. allg. Chem. **3** [65], 759~764 [1933]; Chem. Zentr. **1934** II, 3621; 堀井 : 薬学雑誌 **55**, 16 [1935]; Sabojew, Kudrjawzew : Chem. J. Ser. A. J. allg. Chem. **5** [67], 1607~1610 [1935]; Chem. Zentr. 1936 II, 1907. 6) Chem. J. Ser. A. J. allg. Chem. **3** (65), 759~764 [1933]; Chem. Zentr. **1934** II, 3621. 7) I. G. Farbenindustrie Akt-Ges : D. R. P. 495, 879; Chem. Zentr. **1930** II, 1135; Lichoscherstow, Petrow : Chem. J. Ser. A. J. allg. Chem. **3** (65), 759~764 [1933]; Chem. Zentr. **1934** II, 3621. 8) Lichoscherstow, Petrow : Chem. J. Ser. A. J. allg. Chem. **31**(65), 759~764 [1933]; Chem. Zentr. **1934** II, 3621. 9) H. P. Kaufmann, A. Clauberg : Arch. Pharm. **266**, 197 [1928]; H. P. Kaufmann, K. Kühler : Ber. **67**, 946 [1934]; I. G. Farbenindustrie. Akt-Ges : F. P. 688867; Chem. Zentr. **1931** I, 161. 10) 高橋・谷山 : 薬学雑誌 **66**, 甲3 [1946]. 11) H. P. Kaufmann, A. Clauberg : Arch. Pharm. **266**, 197 [1928]; H. P. Kaufmann, K. Kühler : Ber. **67**, 947 [1934]; 高橋・谷山 : 薬学雑誌 **66** 甲3 [1946].